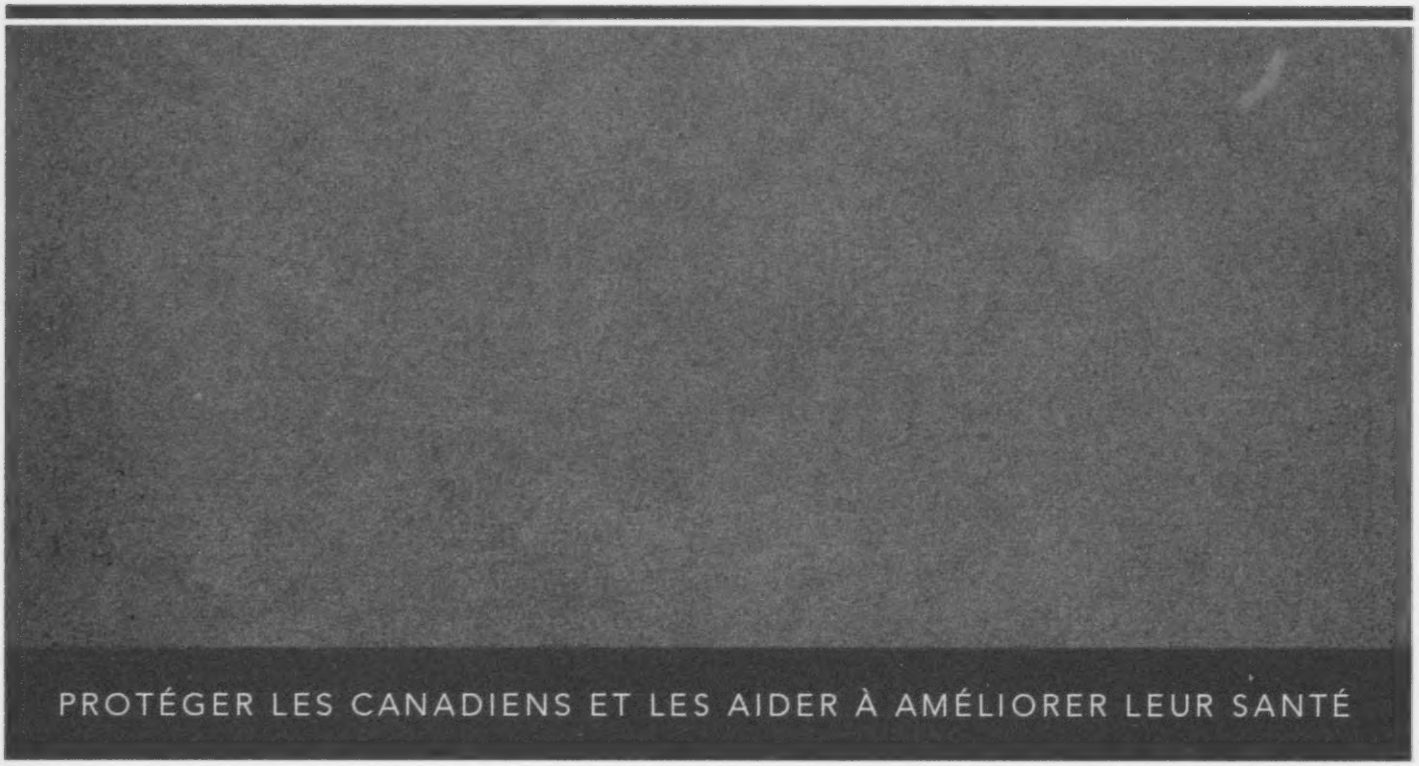
Une déclaration d'un comité consultatif (DCC) Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)

Chapitre sur la grippe du Guide canadien d'immunisation et Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2018-2019



Agence de la santé publique du Canada | Public Health Agency of Canada

Canada

PROMOUVOIR ET PROTÉGER LA SANTÉ DES CANADIENS GRÂCE AU LEADERSHIP, AUX PARTENARIATS, À L'INNOVATION ET AUX INTERVENTIONS EN MATIÈRE DE SANTÉ PUBLIQUE.
— Agence de la santé publique du Canada

Also available in English under the title:
An Advisory Committee Statement (ACS)
National Advisory Committee on Immunization (NACI)
Canadian Immunization Guide Chapter on Influenza and Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2018–2019

On peut obtenir, sur demande, la présente publication en formats de substitution.

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2018

Date de publication : Mai 2018

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier. Toutefois, la reproduction en multiples exemplaires de cette publication, en tout ou en partie, à des fins commerciales ou de redistribution est interdite sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5 ou copyright.droitdauteur@pwgsc.gc.ca.

Cat. : HP37-25F-PDF
ISBN : 2371-5383
Pub. : 170498

PRÉAMBULE

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) des conseils continus et à jour liés à l'immunisation dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'ASPC confirme que les conseils et les recommandations figurant dans la présente déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse ce document à des fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin doivent également connaître le contenu de la monographie de produit pertinente. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu de la monographie de produit rédigée par le fabricant du vaccin au Canada. Les fabricants ont fait homologuer les vaccins et ont démontré leur innocuité et leur efficacité potentielle lorsqu'ils sont utilisés conformément à la monographie de produit uniquement. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'ASPC régissant les conflits d'intérêts, notamment déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.

TABLE DES MATIÈRES

I. INTRODUCTION 4

Renseignements nouveaux ou mis à jour pour 2018-2019 4

Contexte 5

II. INFORMATION CLINIQUE POUR LES VACCINATEURS (*GUIDE CANADIEN D'IMMUNISATION*) 6

Principaux renseignements 6

Épidémiologie 8

Préparations offertes au Canada 10

Efficacité potentielle, efficacité réelle et immunogénicité 11

Indications 12

Choix du vaccin antigrippal saisonnier 14

Administration des vaccins 16

Innocuité et effets secondaires du vaccin 18

Contre-indications et précautions 20

III. PERSONNES POUR QUI LE VACCIN EST PARTICULIÈREMENT RECOMMANDÉ : RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES 24

Personnes présentant un risque élevé de complications liées à la grippe ou plus susceptibles de devoir être hospitalisées 24

Personnes susceptibles de transmettre la grippe à des sujets à risque élevé de complications grippales ou d'hospitalisation 27

Autres 29

IV. PRÉPARATIONS OFFERTES AU CANADA 30

Vaccins antigrippaux inactivés (VAI) 30

Vaccins antigrippaux vivants atténués (VVAI) 42

Administration concomitante d'autres vaccins 49

Autres considérations concernant l'innocuité du vaccin 50

V. CHOIX DU VACCIN 54

Considérations pédiatriques 54

Adultes 58

LISTE DES ABRÉVIATIONS 61

REMERCIEMENTS 63

ANNEXE A : CARACTÉRISTIQUES DES VACCINS ANTIGRIPPAUX OFFERTS AU CANADA, 2018-2019* 64

RÉFÉRENCES 66

I. INTRODUCTION

Le présent document, intitulé Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) : Chapitre sur la grippe du Guide canadien d'immunisation et Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2018-2019, met à jour les recommandations du CCNI concernant l'utilisation de vaccins antigrippaux saisonniers.

RENSEIGNEMENTS NOUVEAUX OU MIS À JOUR POUR 2018-2019

Personnes atteintes de troubles neurologiques ou du développement neurologique

Les résultats de la version mise à jour de la revue de la littérature sont compatibles avec les données préliminaires selon lesquelles les enfants et adultes atteints de troubles neurologiques et du développement neurologique constituent des groupes à risque d'hospitalisation et de complications liées à la grippe. Par conséquent, d'après les données actuelles et l'opinion d'experts, le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) réaffirme ses recommandations selon lesquelles les enfants et les adultes atteints de troubles neurologiques et du développement neurologique constituent des groupes pour lesquels l'immunisation contre la grippe est particulièrement recommandée.

Efficacité potentielle et réelle des vaccins antigrippaux inactivés à forte dose et contenant un adjuvant chez les personnes âgées de 65 ans et plus

D'après les revues mises à jour de la littérature sur l'efficacité potentielle et réelle des vaccins antigrippaux inactivés à forte dose et contenant un adjuvant chez les personnes âgées de 65 ans et plus, le CCNI a conclu qu'il n'y a aucune modification importante des conclusions à tirer des ouvrages scientifiques. Cependant, le CCNI a mis à jour ses recommandations sur le choix du vaccin pour ce groupe d'âge en formulant des recommandations à l'échelle des programmes (c.-à-d. les provinces et les territoires qui prennent des décisions concernant les programmes d'immunisation financés par l'État) et à l'échelle individuelle (c.-à-d. les personnes qui souhaitent prévenir une maladie évitable par la vaccination ou les cliniciens qui souhaitent informer leurs patients).

À l'échelle des programmes, le CCNI recommande l'utilisation de l'un des quatre vaccins antigrippaux suivants chez les adultes âgés de 65 ans et plus : VTI à dose normale, VTI à forte dose, VTI contenant l'adjuvant MF59 et VAQ. Le VTI à forte dose devrait fournir une protection supérieure à celle du VTI à dose normale; cependant, les évaluations de la rentabilité ne s'inscrivant pas dans la portée de l'examen des données probantes et en l'absence de données comparant l'efficacité potentielle et réelle relatives du VTI à forte dose à celle du VTI contenant l'adjuvant MF59 et du VAQ, les données probantes sont insuffisantes pour formuler une recommandation comparative sur l'utilisation de ces vaccins à l'échelle des programmes (catégorie I). À l'échelle individuelle, le CCNI recommande l'utilisation du VTI à forte dose plutôt que le VTI à dose normale chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Le CCNI conclut que, compte tenu du fardeau de la maladie associée à la grippe A(H3N2) et des données probantes suffisantes à l'appui d'une efficacité supérieure du VTI à forte dose par rapport au VTI à dose normale dans ce groupe d'âge, les personnes âgées de 65 ans et plus (catégorie I) devraient recevoir le VTI à forte dose plutôt que le VTI à dose normale. Les données probantes sont insuffisantes pour formuler une recommandation comparative sur l'utilisation du TVI contenant l'adjuvant MF59 et du VAQ plutôt que du TVI à dose normale (catégorie I).

CONTEXTE

Les Recommandations de l'OMS relativement à la composition des vaccins antigrippaux sont habituellement publiées en février de chaque année en vue de la saison suivante. L'OMS (Organisation mondiale de la Santé) recommande, dans la mesure du possible, que les vaccins quadrivalents contre la grippe saisonnière contiennent les trois virus recommandés pour le vaccin trivalent, ainsi que la lignée du virus grippal B qui n'est pas présente dans le vaccin trivalent.

Le Groupe de travail sur l'influenza (GTI) formule les recommandations sur la vaccination antigrippale annuelle dont l'utilisation est approuvée au Canada et les soumet à l'attention du CCNI. L'élaboration de ces recommandations passe par l'examen de diverses questions, notamment les suivantes : le fardeau de la maladie et les populations cibles, l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité potentielle et réelle des vaccins contre la grippe, les calendriers de vaccination et d'autres aspects de la vaccination antigrippale. Les détails sur le processus d'élaboration des déclarations fondées sur des données probantes du CCNI figurent dans le document Recommandations pour l'immunisation fondées sur des données probantes – Méthodes du Comité consultatif national de l'immunisation.

Les fournisseurs de soins de santé au Canada devraient offrir le vaccin contre la grippe saisonnière lorsqu'il devient disponible à l'automne, étant donné que l'activité grippale saisonnière peut commencer dès novembre dans l'hémisphère Nord. Les décisions concernant le moment précis de la vaccination dans un endroit ou une région géographique donnée doivent être prises en tenant compte des facteurs épidémiologiques locaux (activité grippale, moment et intensité), des moments opportuns pour la vaccination, ainsi que d'autres considérations liées aux programmes. Il est possible d'obtenir d'autres conseils concernant le calendrier des programmes de vaccination contre la grippe en consultant les organismes locaux de santé publique.

Même s'il est préférable de donner le vaccin avant le début de la saison grippale, on peut quand même l'administrer jusqu'à la fin de la saison, bien que son utilité puisse être compromise si l'exposition au virus de la grippe a déjà eu lieu. Les vaccinateurs doivent profiter de toutes les occasions qui se présentent pour administrer le vaccin antigrippal aux personnes à risque qui n'ont pas été vaccinées pendant la saison en cours, même après l'observation d'une activité grippale dans la collectivité.

II. INFORMATION CLINIQUE POUR LES VACCINATEURS (GUIDE CANADIEN D'IMMUNISATION)

Le Guide canadien d'immunisation, rédigé principalement à l'intention des fournisseurs de soins de santé (cliniciens de première ligne, professionnels de la santé publique), mais également utilisé par les responsables des politiques, les planificateurs de programmes et le grand public, s'est avéré un sommaire de déclarations sur les vaccins convivial et digne de confiance, fourni par le CCNI depuis plus de 40 ans.

L'information dans cette section, Information clinique pour les vaccinateurs, remplace le chapitre sur la grippe du Guide canadien d'immunisation, et est adaptée aux fins d'inclusion dans la version révisée de la Déclaration sur la vaccination antigrippale du CCNI. Étant donné qu'une nouvelle déclaration du CCNI sur la grippe saisonnière est requise chaque année, l'utilisateur pourra accéder rapidement à l'information dont il a besoin dans un seul document, qu'il s'agisse de l'information importante liée au vaccin antigrippal rédigée principalement pour les vaccinateurs de première ligne qui se trouve dans cette section, ou de l'information technique plus détaillée qui se trouve dans le reste de cette déclaration, à partir de la section III.

PRINCIPAUX RENSEIGNEMENTS

Quoi	La grippe est une infection respiratoire principalement causée par les virus de la grippe A et B. Au Canada, elle survient chaque année, généralement à la fin de l'automne et en hiver. Les symptômes incluent habituellement l'apparition soudaine d'une forte fièvre, d'une toux et de douleurs musculaires. Les maux de tête, les frissons, la perte d'appétit, la fatigue et le mal de gorge sont d'autres symptômes fréquents. La grippe peut aussi provoquer des nausées, des vomissements et de la diarrhée, en particulier chez les enfants. La plupart des gens seront rétablis au bout d'une semaine ou dix jours, mais certains risquent d'avoir davantage de complications graves, comme la pneumonie. Les personnes atteintes d'une maladie chronique peuvent éprouver une aggravation de la maladie sous-jacente. L'utilisation des vaccins antigrippaux tant inactivés que vivants atténués est autorisée au Canada; certains se présentent sous forme de préparations trivalentes et d'autres de préparations quadrivalentes. Le vaccin antigrippal est sûr et bien toléré. Le vaccin antigrippal ne peut pas causer la grippe, parce que les vaccins antigrippaux inactivés (VAI) ne contiennent pas de virus vivant et que les virus contenus dans les vaccins antigrippaux vivants atténués sont affaiblis de sorte qu'ils ne puissent pas causer la grippe.

Responsables	La vaccination antigrippale est recommandée pour toute personne de 6 mois et plus (en tenant compte des indications et contre-indications selon l'âge propres à chaque produit), et plus particulièrement pour les personnes présentant un risque élevé de complications ou d'hospitalisation liées à la grippe (y compris toutes les femmes enceintes), pour les personnes susceptibles de transmettre la grippe à des sujets à risque élevé, ainsi que pour les autres personnes mentionnées au **Tableau 1.**
Comment	Les risques et avantages de la vaccination antigrippale devraient être abordés avant la vaccination, de même que les risques associés au fait de ne pas recevoir le vaccin. **Dose et calendrier** On doit administrer chaque année une dose de vaccin antigrippal aux enfants qui ont déjà reçu le vaccin contre la grippe saisonnière ainsi qu'aux adultes. Les enfants âgés de 6 mois à moins de 9 ans qui se font vacciner pour la première fois contre la grippe saisonnière doivent recevoir 2 doses du vaccin, à au moins 4 semaines d'intervalle entre les doses. La voie d'administration et la dose varient selon le produit (voir le **Tableau 3**). Dans le cas de Fluad Pédiatrique[MC], disponible pour les enfants âgés de 6 mois à moins de 24 mois, la dose est de 0,25 mL (millilitre) par voie intramusculaire (IM). Pour tous les autres vaccins inactivés administrés par voie IM, la dose est de 0,5 mL pour tous les groupes d'âge. Dans le cas du vaccin antigrippal vivant atténué (VVAI), disponible pour les enfants âgés d'au moins 2 ans, la dose est de 0,2 mL par voie intranasale (0,1 mL dans chaque narine). ***Contre-indications et précautions*** Le vaccin contre la grippe ne doit pas être administré aux personnes qui ont déjà eu une réaction anaphylactique à une dose antérieure ou à l'un des composants du vaccin (sauf les protéines d'œuf) ou qui ont présenté un syndrome de Guillain-Barré (SGB) dans les six semaines suivant la vaccination. Le CCNI a conclu que les personnes allergiques aux œufs qui ne présentent pas de contre-indications pouvaient recevoir la dose complète de n'importe quel vaccin contre la grippe sans subir au préalable de test cutané. Le vaccin peut être administré dans tout lieu où se fait habituellement la vaccination (voir la section IV pour plus de précisions). Comme pour l'administration de tout vaccin, les vaccinateurs doivent être prêts et avoir en tout temps l'équipement nécessaire pour intervenir en cas d'urgence provoquée par l'administration du vaccin. Le VVAI semble également être bien toléré chez les personnes ayant des antécédents d'asthme stable ou de respiration sifflante récurrente; cependant, il reste contre-indiqué chez les sujets atteints d'asthme grave (c.-à-d. ceux qui reçoivent actuellement une glucocorticothérapie par voie orale ou de fortes doses de glucocorticoïdes par inhalation ou qui présentent une

	respiration sifflante active) ou ceux ayant une respiration sifflante qui a nécessité une intervention médicale au cours des sept jours précédant la date prévue d'immunisation. D'autres contre-indications s'appliquent au VVAI (voir *Contre-indications et précautions* dans la section II pour plus de précisions). Chez les personnes atteintes de maladies aiguës graves, l'administration du vaccin antigrippal saisonnier devrait habituellement être retardée jusqu'à ce que leurs symptômes se soient atténués. Cependant, la présence d'une maladie aiguë mineure, accompagnée ou non de fièvre, ne devrait pas entraîner le report de la vaccination. Si la personne est atteinte d'une importante congestion nasale pouvant empêcher le VVAI de se rendre à la muqueuse nasopharyngienne, il est possible d'administrer des vaccins inactivés ou de reporter l'administration du VVAI jusqu'à ce que la maladie soit guérie. **Coadministration** Tous les vaccins antigrippaux, y compris le VVAI, peuvent être donnés en même temps que d'autres vaccins vivants atténués ou des vaccins inactivés, ou en tout temps avant ou après l'administration de ces vaccins (voir la section *Administration des vaccins* ci-dessous pour plus de précisions). En cas d'injection simultanée de plusieurs vaccins par voie parentérale, les points d'injection ne doivent pas être les mêmes, et une aiguille et une seringue différentes pour chaque vaccin doivent être utilisées.
Pourquoi	La grippe est présente à l'échelle mondiale, et on estime que de 5 à 10 % de la population adulte et de 20 à 30 % des enfants sont infectés par la grippe chaque année[1]. La vaccination est le moyen le plus efficace de prévenir la grippe et ses complications. Une vaccination annuelle est requise parce que la réaction immunitaire du corps à la vaccination diminue au cours d'une année. De plus, parce que les virus de la grippe changent souvent, les souches spécifiques dans le vaccin sont révisées chaque année par l'OMS et mises à jour au besoin afin d'avoir la plus grande chance de faire correspondre les virus en circulation.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Description de la maladie

La grippe est une maladie respiratoire causée par les virus de la grippe A et B et peut provoquer une maladie légère à grave. Les cas de maladie grave peuvent entraîner une hospitalisation, voire la mort. Certaines populations, comme les jeunes enfants et les personnes âgées, peuvent présenter un risque plus élevé de complications graves de la grippe, telles que la pneumonie virale, la pneumonie bactérienne secondaire et l'aggravation des pathologies sous-jacentes.

Agent infectieux

Il existe deux principaux types de virus de la grippe : les virus de la grippe de type A et de type B. Les virus de la grippe de type A sont classés en sous-types en fonction de deux protéines de surface : l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA). Trois sous-types de HA (H1, H2 et H3) et deux sous-types de NA (N1 et N2) figurent parmi les virus de la grippe A reconnus comme étant à l'origine d'épidémies chez les humains au cours des dernières décennies. L'immunité contre les protéines HA et NA réduit la probabilité d'infection et, de pair avec l'immunité aux protéines virales internes, la gravité de la maladie lorsque survient une infection.

Depuis le milieu des années 1980, les virus de la grippe de type B ont évolué en deux lignées antigéniquement distinctes, représentées par des virus analogues à B/Yamagata/16/88 et B/Victoria/2/87. Les virus appartenant aux lignées B/Yamagata et B/Victoria contribuent de façon variable à l'épidémiologie de la grippe chaque année.

Au fil du temps, il se produit une variation antigénique (dérive antigénique) des souches à l'intérieur d'un sous-type de la grippe A ou d'une lignée B. Comme il est toujours possible qu'une dérive antigénique touche une ou plusieurs souches de virus grippal, il faut habituellement reformuler chaque année les vaccins antigrippaux saisonniers.

Transmission

La grippe est principalement transmise par des gouttelettes qui sont répandues lorsqu'une personne tousse ou éternue, mais elle peut aussi être transmise par contact direct ou indirect avec des sécrétions respiratoires contaminées. La période d'incubation de la grippe saisonnière est habituellement de deux jours, mais elle peut varier entre un et quatre jours. Les adultes peuvent transmettre le virus de la grippe à d'autres personnes dès la journée précédant l'apparition des symptômes et jusqu'à cinq jours après le début des symptômes. Les enfants et les personnes immunodéprimées peuvent être contagieux plus longtemps.

Facteurs de risque

Les personnes présentant un risque élevé de complications liées à la grippe sont les adultes et les enfants atteints d'une affection sous-jacente (voir le **Tableau 1**), les résidents de maisons de soins infirmiers et d'autres établissements de soins aux malades chroniques, les personnes de 65 ans et plus, les enfants de moins de 60 mois, les femmes enceintes et les Peuples indigènes.

Tendances saisonnières et temporelles

Au Canada, l'activité grippale est habituellement faible au printemps et en été, elle commence à augmenter à l'automne, puis elle atteint des sommets au cours de l'hiver. Selon l'année, le nombre de cas peut monter en flèche dès l'automne ou pas avant le printemps.

Spectre de la maladie clinique

Les symptômes incluent habituellement l'apparition soudaine d'une forte fièvre, d'une toux et de douleurs musculaires. Les maux de tête, les frissons, la perte d'appétit, la fatigue et le mal de gorge sont d'autres symptômes fréquents. La grippe peut aussi provoquer des nausées, des vomissements et de la diarrhée, en particulier chez les enfants. La plupart des gens se rétablissent de la grippe en l'espace de 7 à 10 jours, mais d'autres – dont les personnes âgées de 65 ans et plus, les jeunes enfants, et les adultes et enfants atteints d'une affection

chronique – présentent un risque accru de complications plus graves ou d'aggravation d'une affection sous-jacente.

Répartition de la maladie : Incidence

À l'échelle mondiale

À l'échelle mondiale, les épidémies annuelles ont pour résultat environ un milliard de cas de grippe, de 3 à 5 millions de cas de maladie grave et de 250 000 à 500 000 décès. Pour tout renseignement actuel sur l'activité grippale à l'échelle internationale, voir le site Web FluNet de l'OMS.

À l'échelle nationale

La grippe et la pneumonie font partie des dix principales causes de décès au Canada[2]. Les renseignements actuels sur l'activité grippale se trouvent sur le site Web Surveillance de l'influenza. Le programme Surveillance de l'influenza recueille des données et des éléments d'information de sources différentes afin de brosser un tableau national de l'activité grippale. En moyenne, 23 000 cas de grippe confirmés en laboratoire sont signalés à ce programme chaque année. Bien que le fardeau de la grippe puisse varier d'une année sur l'autre, il est estimé que dans une année donnée, il y a en moyenne 12 200 hospitalisations[3] et environ 3 500 décès attribuables à la grippe[4].

Il convient de noter que l'incidence de la grippe est souvent sous-déclarée, puisque la maladie peut être confondue avec d'autres maladies virales et que de nombreuses personnes atteintes de syndrome pseudogrippal ne consultent pas de médecin ou ne se soumettent pas à un dépistage viral.

PRÉPARATIONS OFFERTES AU CANADA

Cette section décrit les préparations de vaccin antigrippal actuellement offertes au Canada. Tous les vaccins antigrippaux offerts au Canada ont été autorisés par Santé Canada. Cependant, ce ne sont pas toutes les préparations dont l'utilisation a été autorisée qui sont nécessairement disponibles sur le marché. Les fabricants de vaccin déterminent s'ils rendront une partie ou l'ensemble de leurs produits disponibles sur un marché donné. Les autorités sanitaires provinciales/territoriales décident ensuite, parmi les produits disponibles, de ceux qui seront administrés dans le cadre des programmes d'immunisation contre la grippe financés par les fonds publics de chaque province/territoire.

La sélection des souches incluses dans le vaccin annuel se fait à partir des caractéristiques antigéniques des souches de virus en circulation. Le choix des vaccins par l'OMS a généralement lieu six mois avant le début de la saison grippale, afin de laisser aux fabricants le temps de produire la quantité requise de vaccins. Tous les fabricants de vaccins antigrippaux qui distribuent leurs produits au Canada confirment à Santé Canada que les vaccins qui seront commercialisés au Canada pour la prochaine saison grippale contiennent les souches antigéniques recommandées par l'OMS pour l'hémisphère Nord. Les fabricants peuvent utiliser des souches antigéniquement équivalentes à cause de leurs propriétés de croissance.

Un sommaire des caractéristiques des vaccins antigrippaux disponibles au Canada se trouve à l'**Annexe A**. Pour des renseignements thérapeutiques complets, voir le dépliant du produit ou l'information figurant dans les monographies de produit accessibles à partir de la Base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada.

Vaccins antigrippaux inactivés (VAI)

Les vaccins antigrippaux inactivés (VAI) actuellement autorisés au Canada sont un mélange de vaccins à virions fragmentés et de vaccins sous-unitaires. Dans le cas des vaccins à virions fragmentés, le virus a été fragmenté au moyen d'un détergent. Quant aux vaccins sous-unitaires, l'HA et la NA ont été purifiées davantage par l'élimination d'autres composantes virales. Voir le chapitre Immunologie et vaccinologie de base de la partie 1 du Guide canadien d'immunisation pour de plus amples renseignements sur les vaccins inactivés.

Les vaccins antigrippaux inactivés, tant trivalents (VTI) que quadrivalents (VAQ), sont autorisés au Canada.

Vaccin antigrippal inactivé à forte dose

L'un des produits trivalents, le vaccin antigrippal Fluzone[MD] Haute dose, qui a été approuvé pour l'utilisation au Canada chez les adultes âgés de 65 ans et plus, contient 60 µg (microgrammes) d'hémagglutinine (HA) par souche (comparativement à 15 µg de HA par souche dans une dose normale) et est administré en dose de 0,5 mL par IM.

Vaccins antigrippaux inactivés avec adjuvant

Deux des vaccins antigrippaux trivalents inactivés avec adjuvant, Fluad[MD] et Fluad Pédiatrique[MC], renferment l'adjuvant MF59, une émulsion de type huile dans eau composée de squalène (phase huileuse), stabilisée par des agents de surface, le polysorbate 80 et le trioléate de sorbitan, dans un tampon de citrate. Les autres produits inactivés ne contiennent pas d'adjuvant.

Vaccins antigrippaux vivants atténués (VVAI)

FluMist[MD] quadrivalent est un vaccin antigrippal vivant atténué (VVAI) administré par vaporisation intranasale. Il est approuvé pour les personnes âgées de 2 à 59 ans. La formulation des VVAI homologuée au Canada contient une faible quantité d'ovalbumine résiduelle (< 0,24 µg/dose, communication écrite d'AstraZeneca), ce qui est comparable aux quantités présentes dans les vaccins antigrippaux inactivés offerts au Canada. Les souches grippales contenues dans FluMist[MD] quadrivalent sont atténuées pour qu'elles ne causent pas la grippe, et elles sont adaptées au froid et thermosensibles, de sorte qu'elles se répliquent dans la muqueuse nasale plutôt que dans les voies respiratoires inférieures.

EFFICACITÉ POTENTIELLE, EFFICACITÉ RÉELLE ET IMMUNOGÉNICITÉ

Efficacité potentielle et efficacité réelle

Le vaccin contre la grippe s'est avéré efficace et prévient plus efficacement la grippe confirmée en laboratoire que les affections répondant à la définition clinique de la maladie. Il a été démontré que l'immunisation réduit le nombre de visites chez le médecin, d'hospitalisations et de décès chez les adultes à risque élevé.

Après une étude approfondie des données disponibles sur l'efficacité réelle (ER) du vaccin au cours des dernières saisons grippales (2010-2016) provenant de différentes provinces et de différents territoires, le CCNI conclut que les données probantes actuelles confirment que le VVAI confère une protection contre la grippe comparable à celle que procure le VAI. Le CCNI

reconnaît la nécessité de continuer à surveiller étroitement les données sur l'ER du VVAI par sous-type de grippe et l'efficacité relative du VVAI par rapport à celle du VAI.

Selon les experts, les données comparatives sur l'efficacité de la préparation trivalente du VVAI s'appliquaient également à la préparation quadrivalente du VVAI maintenant offerte au Canada, car les processus de fabrication et le mécanisme immunologique des produits du VVAI quadrivalent et du VVAI trivalent sont les mêmes. Cette opinion d'experts a été corroborée par les résultats des études de non-infériorité de l'immunogénicité comparant les préparations trivalente et quadrivalente du VVAI, lesquelles étaient requises par les organismes de réglementation pour autoriser l'utilisation du VVAI quadrivalent.

La revue mise à jour de la littérature a révélé des données probantes selon lesquelles le VTI à forte dose offre une protection relative supérieure à celle du VTI à dose normale chez les adultes âgés de 65 ans et plus.

Voir la section IV de cette déclaration pour un sommaire des études portant sur l'efficacité potentielle et réelle.

Immunogénicité

La production d'anticorps après la vaccination dépend de plusieurs facteurs, notamment l'âge du sujet vacciné, son exposition antérieure et subséquente aux antigènes et la présence d'un déficit immunitaire. Les titres d'anticorps humoraux, qui sont corrélés avec la protection vaccinale, sont généralement atteints dans les deux semaines suivant la vaccination, bien qu'une certaine protection puisse être acquise plus tôt.

INDICATIONS

Personnes pour qui le vaccin antigrippal est recommandé

Le vaccin antigrippal est recommandé pour toute personne de six mois et plus pour laquelle il n'existe aucune contre-indication à l'administration du vaccin. Le vaccin antigrippal est moins immunogène chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois que chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 à 18 mois. Il ne confère donc pas une protection suffisante pour justifier son utilité chez les enfants âgés de moins de 6 mois[5]. Par conséquent, l'administration des vaccins antigrippaux actuellement disponibles n'est ni approuvée ni recommandée chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois.

Afin de réduire la morbidité et la mortalité associées à la grippe, les programmes de vaccination doivent cibler les personnes qui présentent un risque élevé de complications ou d'hospitalisations associées à la grippe, y compris toute femme enceinte, celles qui pourraient transmettre la grippe aux personnes à risque élevé de complications et les autres personnes désignées au **Tableau 1**. D'autres détails sur les bénéficiaires figurant au **Tableau 1** se trouvent dans la section III de la présente déclaration.

Tableau 1 : Groupes pour lesquels le vaccin antigrippal est particulièrement recommandé

Personnes présentant un risque élevé de complications liées à la grippe ou plus susceptibles de devoir être hospitalisées :

- Toutes les femmes enceintes*.
- Adultes et enfants atteints d'une des affections chroniques suivantes :
  - maladies cardiaques ou pulmonaires (notamment dysplasie bronchopulmonaire, fibrose kystique et asthme);
  - diabète sucré ou autres maladies métaboliques;
  - cancer, troubles liés à l'immunodépression (résultant d'une maladie sous-jacente, d'un traitement, ou des deux);
  - néphropathie;
  - anémie ou hémoglobinopathie;
  - troubles neurologiques ou du développement neurologique**;
  - obésité morbide (indice de masse corporelle [IMC] ≥ 40);
  - enfants et adolescents (âgés de 6 mois à 18 ans) sous traitement pendant de longues périodes par de l'acide acétylsalicylique, en raison de la possibilité d'un risque accru de syndrome de Reye associé à la grippe.
- Résidents de maisons de soins infirmiers et d'autres établissements de soins de longue durée, quel que soit leur âge.
- Personnes âgées de 65 ans et plus.
- Tous les enfants âgés de 6 à 59 mois.
- Peuples autochtones.

* Le risque d'hospitalisation liée à la grippe augmente avec la durée de gestation, c'est-à-dire qu'il est plus élevé pendant le troisième trimestre que pendant le deuxième.

** Ces troubles neurologiques ou du développement neurologique comprennent les troubles neurovasculaires, neurodégénératifs et du développement neurologique ainsi que les troubles convulsifs (et, pour les enfants, les convulsions fébriles et les retards de développement isolés), mais ils excluent les migraines et les troubles psychiatriques sans troubles neurologiques.

Personnes qui pourraient transmettre la grippe à des sujets à risque élevé

- Travailleurs de la santé (TS) et autres fournisseurs de soins dans des établissements et en milieux communautaires qui, par leurs activités, pourraient transmettre la grippe à des sujets à risque élevé de complications.
- Contacts familiaux (adultes et enfants) de personnes à risque élevé de complications liées à la grippe, que ces dernières aient été vaccinées ou non :
  - contacts familiaux de personnes à risque élevé énumérées dans la section ci-dessus;
  - contacts familiaux des nourrissons âgés de moins de 6 mois, qui sont à risque élevé de complications grippales, mais qui ne peuvent pas recevoir un vaccin contre la grippe;
  - membres d'un ménage devant accueillir un nouveau-né durant la saison grippale.
- Personnes qui ont régulièrement soin d'enfants âgés de 59 mois ou moins, que ce soit à la maison ou à l'extérieur.
- Personnes qui fournissent des services à des sujets à risque élevé dans un milieu fermé ou relativement fermé (p. ex., équipage de navire).

Autres

- Personnes qui fournissent des services communautaires essentiels.
- Personnes en contact direct avec de la volaille infectée par le virus de la grippe aviaire durant les activités d'abattage.

En plus des bénéficiaires indiqués au **Tableau 1**, le vaccin antigrippal est également recommandé pour :

Personnes en santé âgées de 5 à 64 ans

Selon des revues de la littérature menées par le CCNI, la vaccination antigrippale est bénéfique pour les personnes en bonne santé âgées de 5 à 64 ans.

Vous trouverez des renseignements détaillés sur ces revues dans la Déclaration sur la vaccination antigrippale pour 2014-2015 et dans chacune des revues de la littérature, disponibles sur le site Web du CCNI.

Voyageurs

La grippe est présente toute l'année dans les tropiques. Dans les pays tempérés du Nord et du Sud, l'activité grippale atteint généralement son apogée pendant l'hiver (de novembre à mars dans l'hémisphère Nord et d'avril à octobre dans l'hémisphère Sud). La vaccination antigrippale est recommandée pour toutes les personnes, y compris les voyageurs, âgées de 6 mois et plus, en ciblant notamment les personnes mentionnées dans le **Tableau 1**.

En ce moment, les vaccins préparés expressément pour l'hémisphère Sud ne sont pas offerts au Canada, et le degré de concordance entre les composants recommandés du vaccin destiné à l'hémisphère Sud et ceux des produits canadiens offerts variera. Une décision en faveur ou en défaveur de la revaccination (dose de rappel) des voyageurs qui se rendent dans l'hémisphère Sud entre avril et octobre, s'ils ont déjà été vaccinés l'automne ou l'hiver précédent avec le vaccin de l'hémisphère Nord, dépend de l'évaluation des risques individuels, des similitudes ou des différences entre les vaccins de l'hémisphère Sud et de l'hémisphère Nord, des similitudes ou des différences entre les souches de vaccins de l'hémisphère Nord et les souches actuellement en circulation dans l'hémisphère Sud, ainsi que de la disponibilité d'un vaccin sûr et fiable au point de destination des voyageurs. Consultez le chapitre Immunisation des voyageurs dans la partie 3 du Guide canadien d'immunisation pour plus de renseignements généraux.

CHOIX DU VACCIN ANTIGRIPPAL SAISONNIER

Le **Tableau 2** résume les recommandations actuelles par groupes d'âge et de risque particuliers pour les choix de vaccin antigrippal actuellement offerts au Canada.

La décision d'inclure certains vaccins antigrippaux dans les programmes provinciaux et territoriaux publics dépend de multiples facteurs, tels que l'évaluation des coûts et des avantages et d'autres critères fonctionnels et relatifs aux programmes, comme les stratégies de mise en œuvre. Les produits ne seront pas tous offerts dans toutes les provinces et tous les territoires, et la disponibilité de certains produits pourrait être limitée; il faut donc consulter les autorités compétentes pour connaître les produits qui y sont offerts.

Tableau 2 : Choix du vaccin antigrippal pour certains groupes d'âge et certains groupes à risque (en l'absence de contre-indications)

Groupes d'âge	Types de vaccins disponibles	Commentaires
Enfants âgés de 6 à 23 mois	• VTI • VAQ • VTI avec adjuvant	Comme le VTI, le VAQ et le VTI avec adjuvant sont autorisés pour ce groupe d'âge, le CCNI recommande d'utiliser le VAQ, compte tenu du fardeau du virus de la grippe B. Si le VAQ n'est pas offert, le VTI, avec ou sans adjuvant, doit être utilisé.
Enfants âgés de 2 à 17 ans	• VTI • VAQ • VVAI quadrivalent	Chez les enfants qui ne présentent pas de contre-indications, les vaccins antigrippaux suivants peuvent être utilisés : VVAI, VAQ ou VTI. Les données probantes actuelles ne justifient pas une recommandation de l'utilisation *préférentielle* du VVAI chez les enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans. Compte tenu du fardeau du virus de la grippe B chez les enfants et du potentiel de non-concordance entre la souche prédominante du virus de la grippe B en circulation et la souche d'un vaccin trivalent, le CCNI continue à recommander qu'un vaccin quadrivalent contre la grippe soit utilisé chez les enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans. En l'absence d'un vaccin quadrivalent, il faut utiliser le VTI. L'administration du VVAI est contre-indiquée chez les enfants immunodéprimés. Le VVAI, le VTI et le VAQ peuvent être administrés aux enfants atteints d'affections chroniques qui ne présentent pas de contre-indications (pour plus de détails, voir les sections *Contre-indications et précautions* (section II) et *Choix de produit vaccinal pour enfants âgés de 2 à 17 ans* (section V) ci-dessous).
Adultes âgés de 18 à 59 ans	• VTI • VAQ • VVAI quadrivalent	Le VTI et le VAQ sont les vaccins recommandés pour les adultes atteints d'affections chroniques. Le VTI et le VAQ, plutôt que le VVAI, sont recommandés pour les TS. L'administration du VVAI est contre-indiquée chez les adultes immunodéprimés.
Adultes âgés de 60 à 64 ans	• VTI • VAQ	Le VTI et le VAQ sont autorisés pour ce groupe d'âge.
Adultes âgés de 65 ans et plus	• VTI • VAQ • VTI avec adjuvant • VTI à forte dose	À l'échelle des programmes, le CCNI recommande l'utilisation de l'un des quatre vaccins antigrippaux suivants chez les adultes de 65 ans et plus : VTI à dose normale, VTI à forte dose, VTI contenant l'adjuvant MF59 et VAQ. Le VTI à forte dose devrait fournir une protection supérieure à celle du VTI à dose normale; cependant, les évaluations de la rentabilité ne s'inscrivant pas dans la portée de l'examen des données probantes et en l'absence de données comparant l'efficacité potentielle ou réelle relatives du VTI à forte dose à celle du VTI contenant l'adjuvant MF59 et du VAQ, les données probantes sont insuffisantes pour

Groupes d'âge	Types de vaccins disponibles	Commentaires
		formuler une recommandation comparative sur l'utilisation de ces vaccins à l'échelle des programmes (catégorie I). À l'échelle individuelle, le CCNI recommande l'utilisation du VTI à forte dose plutôt que le VTI à dose normale chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Le CCNI conclut que, compte tenu du fardeau de la maladie associée à la grippe A(H3N2) et des données probantes suffisantes à l'appui d'une efficacité supérieure du VTI à forte dose par rapport au VTI à dose normale dans ce groupe d'âge, les personnes âgées de 65 ans et plus (catégorie A) devraient recevoir le VTI à forte dose plutôt que le VTI à dose normale. Les données probantes sont insuffisantes pour formuler une recommandation comparative sur l'utilisation du TVI contenant l'adjuvant MF59 et du VAQ plutôt que du TVI à dose normale (catégorie I).
Femmes enceintes	• VTI • VAQ	L'administration du VVAI n'est pas recommandée en raison du risque théorique que ferait encourir au fœtus l'administration d'un vaccin à virus vivants.

ADMINISTRATION DES VACCINS

Dose, voie d'administration et calendrier

Étant donné la variété des vaccins antigrippaux offerts au Canada, il importe que les professionnels de la santé connaissent les caractéristiques propres aux produits dont ils feront usage, notamment les indications relatives à l'âge, la voie d'administration, la posologie et le calendrier d'administration (**Tableau 3**). Les renseignements pertinents clés et les différences entre les vaccins sont également mis en évidence à l'**Annexe A**.

Dans le cas des vaccins antigrippaux administrés par voie IM, le muscle deltoïde est le point d'injection recommandé chez les adultes et les enfants âgés de 12 mois et plus, et la partie antérolatérale de la cuisse est le point d'injection recommandé chez les nourrissons âgés de 6 à 12 mois. Pour de plus amples renseignements sur l'administration des vaccins, voir les Méthodes d'administration des vaccins dans la partie 1 du Guide canadien d'immunisation.

Tableau 3 : Posologie et voie d'administration recommandées pour le vaccin antigrippal, selon l'âge, pour la saison 2018-2019

Groupe d'âge	VTI sans adjuvant † Intramusculaire	VAQ sans adjuvant # Intramusculaire	VTI sans adjuvant à forte dose (Fluzone[MD] Haute dose) Intramusculaire	VTI contenant l'adjuvant MF59 (Fluad Pédiatrique[MC] ou Fluad[MD]) Intramusculaire	VVAI (FluMist[MD] quadrivalent) Intranasal	Nombre de doses requises
6 à 23 mois	0,5 mL*	0,5 mL*	-	0,25 mL	-	1 ou 2**
2 à 8 ans	0,5 mL	0,5 mL	-	-	0,2 mL (0,1 mL par narine)	1 ou 2**
9 à 17 ans	0,5 mL	0,5 mL	-	-	0,2 mL (0,1 mL par narine)	1
18 à 59 ans	0,5 mL	0,5 mL	-	-	0,2 mL (0,1 mL par narine)	1
60 à 64 ans	0,5 mL	0,5 mL	-	-	-	1
65 ans et plus	0,5 mL	0,5 mL	0,5 mL	0,5 mL	-	1

† Influvac[MD] 3 ans et plus, Fluviral[MD] 6 mois et plus, Agriflu[MD] 6 mois et plus
# Flulaval[MD] Tetra 6 mois et plus et Fluzone[MD] quadrivalent 6 mois et plus
* Ces renseignements peuvent différer de ceux contenus dans la monographie de produit. Des données publiées et inédites semblent indiquer une amélioration modérée de la réponse immunitaire chez les nourrissons, sans qu'il y ait augmentation de la réactogénicité, après l'administration de doses complètes (0,5 mL) de VAI sans adjuvant[7, 8]. Cette amélioration modérée de la réponse anticorps, sans augmentation de la réactogénicité, est la raison qui justifie l'administration d'une dose complète du vaccin inactivé sans adjuvant chez les sujets de tous âges. Pour plus de renseignements, voir la Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012.
** Les enfants âgés d'au moins 6 mois et de moins de 9 ans qui n'ont jamais été vaccinés contre la grippe saisonnière doivent recevoir deux doses du vaccin, à au moins quatre semaines d'intervalle. Les enfants admissibles âgés de moins de 9 ans qui ont déjà reçu une dose ou plus du vaccin antigrippal saisonnier dans le passé devraient recevoir une dose par saison, au cours des années suivantes.

Doses de rappel et revaccination

Il n'est pas requis d'administrer des doses de rappel au cours d'une même saison grippale. Toutefois, les enfants âgés de moins de 9 ans qui n'ont jamais été vaccinés contre la grippe saisonnière doivent recevoir deux doses du vaccin antigrippal, à au moins quatre semaines d'intervalle (voir le **Tableau 3**).

Dépistage sérologique

Les tests sérologiques ne sont requis ni avant ni après l'administration d'un vaccin contre la grippe saisonnière.

Conditions d'entreposage

Le vaccin antigrippal doit être conservé à une température de +2 °C à +8 °C et ne doit pas être congelé. Voir chacune des monographies de produit pour plus de détails. Voir le chapitre Manipulation et entreposage des agents immunisants de la partie 1 du Guide canadien d'immunisation pour plus de renseignements.

Administration concomitante d'autres vaccins

En théorie, l'administration séquentielle de deux vaccins vivants à moins de quatre semaines d'intervalle pourrait réduire l'efficacité potentielle du second vaccin. Des études menées ne montrent aucun risque d'interférence lorsque le VVAI trivalent est administré en association avec le vaccin contre : la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR); le vaccin contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle (RORV); ou les vaccins antipoliomyélitiques vivants oraux[8-10]. Aucune étude n'a été menée pour examiner le risque d'interférence entre le VVAI et d'autres vaccins vivants administrés avant ou après le VVAI, ou de façon simultanée. Des renseignements supplémentaires concernant l'administration simultanée avec d'autres vaccins sont présentés à la section IV de cette déclaration. Étant donné le manque de données sur l'interférence immunitaire, et selon les experts, le CCNI recommande que le VVAI soit administré en même temps que d'autres vaccins vivants atténués ou des vaccins inactivés, ou en tout temps avant ou après l'administration de ces vaccins. Le CCNI reconnaît que certains vaccinateurs peuvent choisir d'administrer le VVAI et les autres vaccins vivants simultanément ou à au moins quatre semaines d'intervalle, afin d'éviter toute possibilité d'interférence immunitaire. Il est également possible d'administrer un VAI (VTI ou VAQ). Il est à noter que les règles concernant le moment de l'administration de deux vaccins vivants par voie parentérale (p. ex., vaccin ROR et vaccin antivaricelleux) continuent à s'appliquer. Pour de plus amples renseignements sur l'administration des vaccins, voir les Méthodes d'administration des vaccins dans la partie 1 du Guide canadien d'immunisation.

Lorsqu'il faut faire plusieurs injections au cours d'une même consultation, il est préférable de changer de membre pour l'injection de chaque vaccin. Si cela n'est pas possible, les injections administrées dans un même membre doivent être séparées d'une distance d'au moins 2,5 cm (1 pouce). Il faut également utiliser un nouveau dispositif d'administration (aiguille et seringue) pour chaque injection.

Il y a un chevauchement considérable des groupes cibles pour lesquels le vaccin antigrippal et le vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque sont recommandés. Lorsqu'ils administrent le vaccin contre la grippe, les professionnels de la santé devraient en profiter pour vacciner contre le pneumocoque les personnes admissibles.

INNOCUITÉ ET EFFETS SECONDAIRES DU VACCIN

Les données post-commercialisation provenant du Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation (SCSESSI) indiquent que les vaccins contre la grippe saisonnière ont un profil d'effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) sûr et stable, sans événement inattendu.

Tous les vaccins antigrippaux actuellement sur le marché au Canada sont jugés sûrs pour les personnes allergiques au latex. Les formulations multidoses de VAI dont l'utilisation est homologuée au Canada contiennent d'infimes quantités de thimérosal, utilisé comme agent de conservation[11, 12] afin de préserver la stérilité du produit. De vastes études de cohortes faites à partir de bases de données sur la santé n'ont établi aucune association entre l'administration durant l'enfance de vaccins contenant du thimérosal et la manifestation d'effets neurodéveloppementaux, y compris les troubles du spectre de l'autisme[13]. Toutes les formulations à dose unique d'un vaccin inactivé et du VVAI sont exemptes de thimérosal. Voir la partie 2, Innocuité des vaccins, du Guide canadien d'immunisation pour plus de renseignements.

Effets indésirables les plus fréquents

L'injection IM de vaccins contre la grippe cause des réactions au point d'injection fréquentes, mais celles-ci sont généralement classées comme bénignes et transitoires. Un VTI avec adjuvant a tendance à causer des réactions au point d'injection plus fréquentes que les VTI sans adjuvant, mais ces réactions sont également généralement bénignes et elles se résorbent de manière spontanée en quelques jours. Le vaccin à forte dose a tendance à entraîner des taux plus élevés de réactions systémiques après l'injection que le VTI à dose normale, mais la plupart de ces réactions sont bénignes et de courte durée. Les effets secondaires qu'éprouvent le plus souvent les personnes ayant reçu le VVAI trivalent sont la congestion nasale et l'écoulement nasal, lesquels sont également attendus avec la préparation quadrivalente. Pour des renseignements supplémentaires, voir les sous-sections pertinentes de la section IV de la présente déclaration.

Effets secondaires moins courants et plus graves

Les effets secondaires graves sont rares après l'immunisation avec un vaccin antigrippal et, dans la plupart des cas, les données sont insuffisantes pour établir un lien de causalité. Les réactions allergiques au vaccin antigrippal sont rares et résultent d'une hypersensibilité à certaines composantes du vaccin. Voir la section Contre-indications et des précautions ci-après pour de plus amples renseignements.

Autres effets secondaires et affections signalées

Syndrome de Guillain-Barré
Des études semblent indiquer que le risque absolu d'être atteint du SGB durant la période qui suit la vaccination contre la grippe saisonnière et contre la grippe A(H1N1)pdm09 est d'environ un cas de plus pour un million de vaccinations, et que le risque de contracter ce syndrome en raison de la grippe est plus élevé (environ 17 cas pour un million de consultations médicales pour la grippe, variable substitutive pour la grippe) que le risque de le contracter en raison de la vaccination contre la grippe. Pour des renseignements supplémentaires sur le SGB, voir la section IV. Les renseignements concernant les personnes vaccinées qui ont été atteintes de ce syndrome sont présentés dans la section Contre-indications et précautions ci-dessous.

Syndrome oculo-respiratoire (SOR)
Durant la saison grippale 2000-2001, on a observé des cas de SOR, qui est défini comme la présence d'une rougeur oculaire bilatérale, accompagnée d'un ou plusieurs symptômes respiratoires (toux, respiration sifflante, oppression thoracique, difficulté à respirer ou à avaler, voix rauque ou mal de gorge), qui débute dans les 24 heures suivant la vaccination, avec ou sans œdème facial. Tout juste quelques cas ont été signalés depuis lors. Un SOR n'est pas considéré comme une réaction allergique.

Les personnes revaccinées chez lesquelles il y a récidive du SOR n'en connaîtront pas nécessairement d'autres épisodes lors d'une vaccination ultérieure. Rien n'indique dans les données sur les effets secondaires importants sur le plan clinique qu'il faille accorder la préférence à un vaccin plutôt qu'à un autre lorsqu'on revaccine une personne qui a déjà présenté un SOR. Voir la section Contre-indications et précautions ci-après pour de plus amples renseignements.

Conseils pour la déclaration des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI)

Afin de garantir l'innocuité des vaccins antigrippaux au Canada, la déclaration des ESSI par les vaccinateurs et autres cliniciens est essentielle; dans certaines provinces/territoires, cette déclaration est d'ailleurs prescrite par la loi.

Les fournisseurs de vaccins sont invités à déclarer les effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) par l'entremise des représentants locaux de la santé publique et à vérifier les exigences précises de déclaration des ESSI dans leur province ou territoire. Un ESSI est défini comme étant tout événement médical fâcheux qui se produit à la suite de l'administration d'un vaccin et qui n'a pas nécessairement de lien causal avec celle-ci. Un effet secondaire peut donc correspondre à un signe défavorable ou non intentionnel, à un résultat de laboratoire anormal, à un symptôme ou à une affection. D'une manière générale, tout effet secondaire grave ou imprévu qui semble être temporellement associé à la vaccination doit être déclaré. Un ESSI inattendu est un événement qui ne figure pas dans la monographie de produit approuvée, mais qui peut découler de l'immunisation ou d'un changement de nature, de gravité, de spécificité ou de résultat d'un ESSI connu.

Pour les vaccins antigrippaux, les ESSI suivants présentent un intérêt particulier :

- SOR;
- SGB, dans les six semaines suivant la vaccination.

Pour de plus amples renseignements sur la déclaration des ESSI, voir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation. Pour des renseignements généraux sur l'innocuité des vaccins, voir le chapitre Innocuité des vaccins de la partie 2 du Guide canadien d'immunisation.

CONTRE-INDICATIONS ET PRÉCAUTIONS

Contre-indications

Le vaccin antigrippal ne doit pas être administré aux :

- personnes qui ont déjà présenté une réaction anaphylactique à une dose antérieure du vaccin antigrippal;
- personnes qui ont déjà présenté une réaction anaphylactique à l'une des composantes du vaccin, à l'exception des personnes allergiques aux œufs (voir la section IV – Autres considérations concernant l'innocuité du vaccin).

Voir le chapitre Contenu des agents immunisants utilisés au Canada de la partie 1 du Guide canadien d'immunisation pour la liste de tous les vaccins offerts au Canada et les ingrédients qu'ils renferment, ainsi que le chapitre Innocuité des vaccins dans la partie 2 du Guide canadien d'immunisation pour des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, y compris l'anaphylaxie.

Contre-indications et précautions additionnelles propres au VVAI

Le VVAI est contre-indiqué chez les :

- enfants de moins de 24 mois en raison du risque accru de respiration sifflante;
- individus atteints d'asthme grave, c.-à-d. ceux qui reçoivent actuellement une glucocorticothérapie par voie orale ou de fortes doses de glucocorticoïdes par

inhalation ou qui présentent une respiration sifflante active, ou ceux ayant une respiration sifflante qui a nécessité une intervention médicale au cours des sept jours précédant la date prévue d'immunisation.

- enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans qui prennent actuellement de l'aspirine ou qui suivent un traitement avec de l'aspirine en raison de l'association entre le syndrome de Reye, l'aspirine et les infections par le virus de la grippe de type sauvage. Il est recommandé de ne pas utiliser de médicaments contenant de l'aspirine chez les personnes de moins de 18 ans pendant 4 semaines après l'administration du VVAI;
- femmes enceintes, parce qu'il s'agit d'un vaccin à virus vivant atténué et qu'on ne dispose pas pour le moment de suffisamment de données quant à son innocuité. Il n'est toutefois pas contre-indiqué chez les femmes qui allaitent;
- personnes immunodéprimées à la suite d'une maladie sous-jacente ou d'un traitement, car le vaccin contient le virus vivant atténué.

Par précaution, les personnes recevant un vaccin VVAI doivent éviter d'être en contact étroit avec des personnes présentant des troubles graves liés à l'immunodépression (p. ex., receveurs d'une greffe de moelle osseuse nécessitant l'isolement) pendant au moins deux semaines suivant la vaccination, en raison du risque théorique de transmission du virus vaccinal et d'une infection.

Aucun cas n'a été signalé ou consigné, et il n'existe aucune base théorique ou scientifique laissant à penser que le virus pourrait être transmis à la personne administrant le VVAI.

Précautions

Réactions allergiques à des doses précédentes du vaccin
Il faudrait demander à un expert d'évaluer les risques et les avantages de la vaccination dans le cas des personnes qui ont déjà manifesté des symptômes graves des voies respiratoires inférieures (respiration sifflante, oppression thoracique, difficulté à respirer) dans les 24 heures suivant la vaccination antigrippale, une réaction allergique importante apparente au vaccin ou tout autre symptôme qui pourrait indiquer une réaction allergique grave (p. ex., constriction de la gorge, dysphagie) suscitant des craintes quant aux dangers d'une revaccination. Ces conseils peuvent être fournis par les médecins hygiénistes locaux ou d'autres experts en maladies infectieuses, en allergologie et en immunologie ou en santé publique.

Compte tenu de la morbidité et de la mortalité considérables associées à la grippe, un diagnostic d'allergie au vaccin antigrippal ne devrait être établi qu'après confirmation, ce qui pourrait nécessiter des tests cutanés par un spécialiste en allergologie ou immunologie. Si l'on découvre qu'une personne est allergique à un composant d'un vaccin antigrippal, on peut envisager, en consultation avec un spécialiste en allergologie, l'administration d'un autre vaccin antigrippal s'il existe une préparation qui ne contient pas le composant en question. Les personnes allergiques à des substances qui n'entrent pas dans la composition du vaccin antigrippal ne courent pas un plus grand risque d'allergie au vaccin antigrippal.

Syndrome oculo-respiratoire (SOR)
Les personnes atteintes du SOR, mais qui ne présentent pas de symptômes des voies respiratoires inférieures peuvent être revaccinées sans danger avec le vaccin antigrippal. Les personnes atteintes du SOR qui présentent des symptômes des voies respiratoires inférieures devraient être examinées par un spécialiste. Les fournisseurs de soins de santé qui ne sont

pas certains si une personne a présenté antérieurement le SOR par opposition à une réaction immunitaire d'hypersensibilité à médiation IgE (immunoglobuline E) devraient chercher à obtenir un avis.

Syndrome de Guillain-Barré
Même si les données probantes sur la vaccination antigrippale et le SGB ne sont pas suffisantes pour confirmer ou infirmer l'existence d'une relation causale entre le SGB chez les adultes et la vaccination contre la grippe saisonnière, il semble prudent pour le moment d'éviter de vacciner contre la grippe les personnes qui ont déjà présenté un SGB dans les six semaines suivant une vaccination antigrippale antérieure. Cependant, il faut soupeser le risque potentiel de récidive du SGB associé à la vaccination antigrippale et le risque de SGB associé à l'infection grippale elle-même.

Maladie aiguë grave avec ou sans fièvre
L'administration du vaccin antigrippal saisonnier devrait habituellement être retardée chez les personnes atteintes d'une maladie aiguë grave jusqu'à ce que leurs symptômes se soient atténués. Cependant, la présence d'une maladie aiguë mineure, accompagnée ou non de fièvre, ne devrait pas entraîner le report de la vaccination. Si la personne est atteinte d'une importante congestion nasale pouvant empêcher le VVAI de se rendre à la muqueuse nasopharyngienne, il est possible d'administrer des vaccins inactivés ou de reporter l'administration du VVAI jusqu'à ce que la maladie soit guérie.

Administration du vaccin contre la grippe aux personnes allergiques aux œufs
Tous les vaccins antigrippaux approuvés au Canada sont fabriqués selon un processus de mise en culture dans des œufs de poule et peuvent ainsi contenir une infime quantité de résidus de protéines d'œuf. Les personnes allergiques aux œufs peuvent être vaccinées contre la grippe au moyen de la dose complète du VTI, du VAQ ou du VVAI sans subir au préalable de test cutané au vaccin, qu'elles aient déjà eu ou non une réaction allergique grave aux œufs, et sans prendre de précautions exceptionnelles. Il convient toutefois de s'assurer, comme pour l'administration de tout vaccin, que les vaccinateurs disposent de l'équipement, des connaissances et des compétences nécessaires pour intervenir en cas d'urgence liée à la vaccination. Pour de plus amples renseignements concernant les personnes allergiques aux œufs, voir la section IV de la présente déclaration.

Interactions médicamenteuses
Bien que le vaccin antigrippal puisse inhiber la clairance de la warfarine et de la théophylline, des études cliniques n'ont pas révélé l'existence d'un quelconque effet secondaire attribuable à ces médicaments chez les personnes ayant reçu le vaccin antigrippal. En plus de leur action thérapeutique de réduction du taux de cholestérol, les statines ont des effets sur le système immunitaire. Deux études publiées ont révélé que les adultes prenant régulièrement des statines (âgés de plus de 65 ans dans une étude et de plus de 45 ans dans l'autre) présentaient une réponse immunitaire sous-optimale au vaccin antigrippal, mesurée par une réduction des titres moyens géométriques (TMG)[14] ou de l'ER du vaccin contre les maladies respiratoires aiguës ayant nécessité une intervention médicale[15]. Les statines sont largement utilisées dans les mêmes groupes d'adultes qui sont également à risque de complications et d'hospitalisations liées à la grippe. Par conséquent, si ces résultats préliminaires étaient confirmés par des études futures, la prise de statine en concomitance chez les adultes pourrait avoir des répercussions sur l'ER du vaccin antigrippal et sur la façon dont ce traitement est évalué dans la mesure de l'ER du vaccin. Le CCNI continuera à suivre de près la littérature à ce sujet.

Il est aussi recommandé d'attendre 48 heures après l'arrêt du traitement par des antiviraux contre la grippe (l'oseltamivir et le zanamivir) avant d'administrer un VVAI et 2 semaines après l'administration d'un VVAI avant d'administrer ces antiviraux contre la grippe, à moins d'indication médicale contraire, afin que les antiviraux ne tuent pas les virus vaccinaux qui se répliquent. Si des antiviraux sont administrés pendant cette période (c.-à-d. entre 48 heures avant l'administration d'un VVAI et 2 semaines après), il faut envisager une revaccination au moins 48 heures après l'arrêt du traitement antiviral.

Cela conclut le résumé des renseignements pertinents au sujet des vaccins antigrippaux que l'on retrouve généralement dans le Guide canadien d'immunisation. On peut trouver des renseignements techniques plus détaillés en lien avec le vaccin antigrippal saisonnier dans le reste de la présente déclaration.

III. PERSONNES POUR QUI LE VACCIN EST PARTICULIÈREMENT RECOMMANDÉ : RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Le **Tableau 1** de la section II indique la liste des personnes pour qui le vaccin antigrippal est particulièrement recommandé. Des renseignements supplémentaires concernant les personnes pour lesquelles un vaccin est particulièrement recommandé sont présentés ci-dessous.

PERSONNES PRÉSENTANT UN RISQUE ÉLEVÉ DE COMPLICATIONS LIÉES À LA GRIPPE OU PLUS SUSCEPTIBLES DE DEVOIR ÊTRE HOSPITALISÉES

Les femmes enceintes

Le CCNI recommande que toutes les femmes enceintes, quel que soit le stade de leur grossesse, figurent parmi les groupes pour lesquels le VAI est particulièrement recommandé; le CCNI fonde cette recommandation sur le risque de morbidité associée à la grippe chez les femmes enceintes[16-20], sur les données faisant état d'effets néonataux indésirables associés à l'hospitalisation pour une maladie respiratoire ou à la grippe chez la mère durant la grossesse[21-24], sur les données attestant que la vaccination des femmes enceintes protège les nouveau-nés contre la grippe et l'hospitalisation associée à la grippe[26-29], ainsi que sur les données indiquant que les bébés nés durant la saison de la grippe de mères vaccinées sont moins susceptibles d'être prématurés, d'être petits pour leur âge gestationnel ou d'avoir un faible poids à la naissance[29-32].

L'innocuité du VAI au cours de la grossesse a été examinée[33]. Des études actives sur l'administration du vaccin antigrippal durant la grossesse ont permis de ne déceler aucun problème chez la mère ou le fœtus relativement à la vaccination antigrippale[34]. Malgré la petite taille cumulative des échantillons de ces études actives portant sur la vaccination antigrippale chez les femmes enceintes, surtout pour le premier trimestre, la surveillance passive n'a pas soulevé de préoccupation sur l'innocuité de vaccin inactivé, bien que celui-ci soit utilisé au cours de la grossesse depuis plusieurs décennies[18, 19, 33, 35]. La surveillance à la suite de l'utilisation des vaccins contre la grippe pandémique A(H1N1) en 2009, adjuvantés ou non, chez plus de 100 000 femmes enceintes au Canada et chez plus de 488 000 femmes enceintes en Europe, n'a révélé aucune préoccupation relativement à l'innocuité du vaccin[36, 37].

Pour de plus amples renseignements sur la vaccination antigrippale durant la grossesse et pour connaître les autres données sur lesquelles le CCNI s'est basé pour formuler cette recommandation, voir la Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012 et la Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2012-2013.

Adultes et enfants atteints d'affections chroniques mentionnées au Tableau 1

Comme l'indique le **Tableau 1**, un certain nombre d'affections chroniques sont associées à un risque accru de complications liées à la grippe et pourraient être exacerbées par l'infection grippale. La vaccination antigrippale peut entraîner la production d'anticorps protecteurs chez un pourcentage important d'adultes et d'enfants présentant un déficit immunitaire, notamment

les greffés, les sujets atteints d'une maladie proliférative du système hématopoïétique ou lymphatique et les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). L'efficacité potentielle du vaccin pourrait être plus faible chez les personnes immunodéprimées que chez les adultes en santé.

Troubles neurologiques ou du développement neurologique

Les adultes et les enfants atteints de troubles neurologiques ou du développement neurologique (TNDN) font partie des groupes pour lesquels l'immunisation contre la grippe est particulièrement recommandée (Recommandation du CCNI selon les données probantes de catégorie B). Les TNDN comprennent les troubles neuromusculaires, neurovasculaires, neurodégénératifs et du développement neurologique ainsi que les troubles convulsifs (et, pour les enfants, les convulsions fébriles et les retards de développement isolés), mais ils excluent les migraines et les troubles psychiatriques sans troubles neurologiques. Le CCNI conclut qu'il existe des données probantes acceptables pour formuler cette recommandation, d'après l'opinion d'experts et les résultats d'une récente revue de la littérature effectuée à l'aide d'une approche de revue rapide, dans laquelle les éléments du processus complet de revue systématique ont été modifiés en raison de contraintes en matière de temps et de ressources, mais le processus modifié demeure rigoureux et transparent. Les résultats complets de la revue figurent dans la Revue de la littérature portant sur les personnes atteintes de troubles neurologiques ou du développement neurologique et sur le risque de présenter de graves complications liées à la grippe.

La recommandation du CCNI demeure conforme à celle des organismes internationaux, notamment les Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis (CDC)[38], le Joint Committee on Vaccination and Immunisation du Royaume-Uni (JCVI)[39] et l'Australian Technical Advisory Group on Immunization de l'Australie (ATAGI)[40] qui ont inscrit les enfants et les adultes atteints de troubles neurologiques comme groupe présentant un risque élevé de complications de la grippe.

Même si un grand nombre d'études ont été repérées dans la revue rapide, l'ensemble des données probantes liées au risque de complications graves liées à la grippe chez les adultes et les enfants atteints de TNDN comprend principalement des études descriptives (c.-à-d. des séries de cas), qui sont généralement considérées comme étant de moindre qualité (données probantes de niveau III). On a aussi observé dans certaines études un manque de clarté dans la définition des troubles faisant partie des TNDN, ainsi qu'un manque de cohérence dans la liste des TNDN précis examinés dans les différentes études. Cependant, l'ensemble des données probantes semble indiquer un fardeau et une direction uniformes du risque de TNDN chez les adultes et les enfants pour la grippe pandémique A(H1N1)pdm09 et la grippe saisonnière.

L'ensemble de la preuve semble indiquer que les TNDN préexistants entraînent un fardeau relativement lourd chez les adultes et les enfants qui ont présenté de graves complications liées à la grippe pandémique A(H1N1)pdm09 ou à la grippe saisonnière, telles que l'hospitalisation, l'admission à l'unité de soins intensifs ou le décès. Parmi les personnes affichant au moins un des facteurs de risque de complications liées à la grippe définis dans l'étude, de 12 à 17 % des adultes et de 24 à 26 % des enfants hospitalisés pour une infection grippale pandémique ou saisonnière présentaient des TNDN comme facteur de risque. De même, environ 18 % des adultes admis à l'unité de soins intensifs pour une grippe pandémique et 40 % des enfants admis à une telle unité pour une grippe pandémique ou saisonnière présentaient des TNDN comme facteur de risque, parmi les personnes affichant

au moins un des facteurs de risque de complications liées à la grippe définis dans l'étude. Enfin, près de 25 % des adultes décédés des suites d'une infection grippale pandémique et de 58 à 62 % des enfants décédés des suites d'une infection grippale pandémique ou saisonnière présentaient des TNDN comme facteur de risque, parmi celles affichant au moins un des facteurs de risque de complications liées à la grippe définis dans l'étude.

Certaines données cohérentes, interprétées en tenant compte de la nature essentiellement descriptive de l'ensemble de la preuve, semblent également indiquer que les TNDN préexistants augmentent le risque de ces graves complications liées à la grippe. À titre d'exemple, les maladies neurologiques et les troubles convulsifs chez les enfants, et les maladies neuromusculaires chez les adultes, se sont révélés des facteurs de risque statistiquement significatifs d'hospitalisation liée à la grippe. Parmi les personnes hospitalisées pour une infection grippale, les TNDN et les troubles neuromusculaires chez les enfants, de même que les troubles neurologiques et neurocognitifs chez les adultes, ont été définis comme des facteurs de risque statistiquement significatifs d'une admission à l'unité de soins intensifs. De même, parmi les enfants hospitalisés pour une infection grippale, les troubles neurologiques ont été définis comme un facteur de risque statistiquement significatif de décès.

Des données probantes limitées ont également été recensées sur d'autres graves complications liées à la grippe dans cette population, notamment les consultations au service des urgences, l'insuffisance respiratoire et le recours à la ventilation mécanique.

Une étude de série de cas réalisée dans le cadre du Programme canadien de surveillance active de l'immunisation (IMPACT) a démontré que le fardeau de l'infection grippale chez les enfants hospitalisés qui présentent des TNDN est important, même lorsque ces troubles n'altèrent pas de manière évidente la fonction respiratoire[41]. Durant une période de cinq ans (de 2004 à 2009) de surveillance de la grippe saisonnière, 1 991 enfants ont été hospitalisés pour la grippe; de ce nombre, 293 étaient atteints d'un TNDN. Les TNDN préexistants comprenaient des troubles convulsifs isolés, y compris des convulsions fébriles, et des retards de développement isolés. Ces 293 cas ont fait l'objet d'une évaluation plus approfondie afin de déterminer si, d'après une autre indication de vaccination, ils auraient été considérés à risque élevé de contracter la grippe. Cent quinze enfants avec des TNDN ne présentaient aucune atteinte des voies aériennes ni autre indication de vaccination. Ce dernier groupe présentait des convulsions plus fréquentes que les personnes ayant des TNDN et une indication de vaccination (41,7 % par rapport à 26,4 %; $P = 0,006$), et a nécessité plus souvent une hospitalisation à l'unité de soins intensifs (20,9 % par rapport à 11,8 %; $P = 0,02$) et un recours à la ventilation mécanique (14,8 % par rapport à 4,5 %; $P < 0,001$) que les enfants sans TNDN mais avec une indication de vaccination.

Pour de plus amples renseignements sur les répercussions des TNDN et sur le risque de graves complications liées à la grippe, voir la déclaration sur l'examen de la documentation sur le risque de graves complications liées à la grippe chez les personnes atteintes de troubles neurologiques ou du développement neurologique.

Résidents de maisons de soins infirmiers et d'autres établissements de soins de longue durée, quel que soit leur âge

Ces résidents présentent souvent un ou plusieurs problèmes de santé chronique et leur milieu de vie peut être propice à la propagation de la grippe.

Personnes âgées de 65 ans et plus

Le nombre estimatif d'hospitalisations attribuables à la grippe dans ce groupe d'âge varie de 125 à 228 pour 100 000 personnes en santé[42], et les taux de mortalité augmentent avec l'âge[43].

Tous les enfants âgés de 6 à 59 mois

En se fondant sur des données existantes, le CCNI recommande l'inclusion de tous les enfants âgés de 6 à 59 mois parmi les personnes chez qui l'administration du vaccin antigrippal est particulièrement recommandée.

Pour plus de renseignements sur les enfants âgés de 24 à 59 mois, voir la Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2012-2013 et, pour les enfants âgés de 6 à 23 mois, la Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012.

Autochtones

S'appuyant sur l'ensemble de données indiquant que le taux d'hospitalisation et de mortalité associées à la grippe est plus élevé chez les Autochtones, le CCNI recommande que cette population soit incluse parmi les groupes pour lesquels le vaccin antigrippal est particulièrement recommandé.

Selon certains, le risque accru de grippe grave parmi la population des Peuples indigènes est attribuable à de multiples facteurs, notamment à la forte prévalence d'affections chroniques (p. ex., diabète, maladies pulmonaires chroniques et insuffisance rénale terminale)[44] dans cette population, à l'obésité, aux retards dans l'accès aux soins, ainsi qu'à une plus grande vulnérabilité aux maladies en raison des logements insalubres et surpeuplés[45-47]. Pour de plus amples renseignements sur les données probantes examinées pour étayer cette recommandation, voir la Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012.

PERSONNES SUSCEPTIBLES DE TRANSMETTRE LA GRIPPE À DES SUJETS À RISQUE ÉLEVÉ DE COMPLICATIONS GRIPPALES OU D'HOSPITALISATION

Les personnes qui pourraient transmettre la grippe à des sujets à risque élevé devraient être vaccinées tous les ans, que les sujets à risque aient été vaccinés ou non. L'immunisation des fournisseurs de soins diminue à la fois leur propre risque de contracter la maladie[48, 49], ainsi que le risque de décès et d'autres effets graves chez les patients dont ils prennent soin[50-53]. La vaccination des fournisseurs de soins et des résidents est associée à une diminution du risque d'éclosions de syndrome grippal (SG)[54]. Les personnes plus susceptibles de transmettre la grippe à des sujets à risque élevé de complications médicales ou d'hospitalisation liées à la grippe incluent les groupes suivants :

Fournisseurs de soins de santé et d'autres soins dans les établissements et les milieux communautaires

Ce groupe comprend les TS, les visiteurs réguliers, le personnel d'urgence, les personnes qui ont des contacts avec des sujets vivant en établissements de soins continus ou de longue durée ou dans des résidences, les personnes qui prodiguent des soins à domicile à des sujets appartenant à un groupe à risque élevé et les étudiants des services de santé connexes.

Dans le cadre de la présente Déclaration, les TS comprennent toute personne, rémunérée ou non, qui fournit des services, travaille, pratique le bénévolat ou donne de la formation dans un établissement de soins de santé.

La vaccination antigrippale procure des bienfaits tant aux TS qu'aux patients dont ils s'occupent. Le CCNI considère que l'administration du vaccin antigrippal aux TS constitue un élément essentiel des normes de conduite pour la protection de leurs patients.

La transmission de la grippe entre des TS infectés et leurs patients vulnérables est à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité importantes. Par exemple, des essais contrôlés randomisés (ECR) menés dans des établissements de soins gériatriques de longue durée ont démontré que la vaccination des TS est associée à des baisses importantes de la morbidité[51-53] et de la mortalité toutes causes confondues[50-53] chez les résidents. Par conséquent, les TS devraient considérer que la vaccination antigrippale annuelle fait partie de leur responsabilité de prodiguer des soins de la plus haute qualité. En l'absence de contre-indications, les TS qui refusent de se faire vacciner contre la grippe manquent à leur obligation de diligence envers leurs patients.

Le CCNI recommande l'utilisation du VTI ou du VAQ, au lieu du VVAI, chez les TS, et ce, pour deux raisons. Premièrement, et c'est le point le plus important, la plupart des études comparatives menées auprès de sujets âgés de 18 à 59 ans ont constaté que le VTI était plus efficace que le VVAI[55]. Deuxièmement, comme il est indiqué à la section II, par précaution, les personnes recevant un VVAI doivent éviter d'être en contact étroit avec des personnes présentant des troubles graves liés à l'immunodépression (p. ex., receveurs d'une greffe de moelle osseuse nécessitant l'isolement) pendant au moins deux semaines suivant la vaccination, en raison du risque théorique de transmission du virus vaccinal et d'une infection.

Conformément aux Lignes directrices : Mesures de prévention et de contrôle des infections à l'intention des travailleurs de la santé dans les établissements de soins actifs et les établissements de soins de longue durée de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), pour la grippe saisonnière, tous les organismes de soins de santé devraient avoir un plan écrit sur la gestion des éclosions dans leurs établissements. Ce plan devrait comprendre des politiques et des programmes visant à optimiser l'immunisation du personnel contre la grippe[56]. Dans le cadre de la gestion des éclosions, les lignes directrices susmentionnées de l'ASPC suggèrent d'envisager la chimioprophylaxie pour tous les TS non vaccinés, à moins de contre-indications. Les lignes directrices en matière de prophylaxie par l'utilisation de traitements antiviraux se trouvent sur le site Web de l'Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada (AMMI Canada).

Contacts familiaux (adultes et enfants) de personnes à risque élevé de complications liées à la grippe, que ces personnes aient été vaccinées ou non

Ce groupe comprend les contacts familiaux des personnes à risque élevé de complications ou d'hospitalisation liées à la grippe, mentionnés précédemment, y compris les contacts familiaux des enfants âgés de 59 mois ou moins, les contacts familiaux des nourrissons âgés de moins de 6 mois (qui sont également à risque élevé de complications grippales, mais pour lesquels aucun vaccin antigrippal n'a été approuvé) et les membres d'un ménage devant accueillir un nouveau-né durant la saison grippale.

Sont également concernées les personnes qui prennent régulièrement soin d'enfants de 59 mois ou moins, que ce soit à la maison ou à l'extérieur, et celles qui fournissent des

services à des sujets à risque élevé dans un milieu fermé ou relativement fermé (p. ex., équipage de navire).

AUTRES

Personnes qui fournissent des services communautaires essentiels

On devrait encourager la vaccination de ces personnes afin de réduire au minimum la perturbation des services et des activités courantes durant les épidémies annuelles. Les personnes qui fournissent des services communautaires essentiels, y compris les adultes en bonne santé sur le marché du travail, devraient envisager la vaccination annuelle, car il a été établi que cette intervention contribuait à réduire l'absentéisme attribuable aux maladies respiratoires et à d'autres maladies apparentées[48, 49, 57-59].

Personnes en contact direct avec de la volaille infectée par le virus de la grippe aviaire durant les activités d'abattage

Le CCNI recommande que les personnes qui viennent en contact direct avec de la volaille infectée par le virus de la grippe aviaire durant les opérations d'abattage reçoivent le vaccin contre la grippe saisonnière, étant donné que ces personnes présentent un plus grand risque de contracter l'influenza aviaire en raison de leur exposition au virus durant l'opération d'abattage (voir ci-dessous)[60-63]. Le CCNI a toutefois conclu que les données sont insuffisantes pour recommander la vaccination antigrippale systématique, notamment, des ouvriers des porcheries. Pour plus de renseignements concernant cette recommandation précise, voir la Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2013-2014.

Bien que l'immunisation contre la grippe saisonnière ne prévienne pas l'infection par la grippe aviaire, certains pays[64] et certaines provinces recommandent la vaccination antigrippale annuelle pour les ouvriers des poulaillers, selon l'argument voulant que la prévention des infections par les souches de grippe humaine pourrait réduire le potentiel théorique de réassortiment des gènes des virus humain et aviaire, advenant une co-infection par les virus de la grippe aviaire et de la grippe humaine chez ces travailleurs[65].

On peut définir le contact direct comme une exposition suffisante à la volaille infectée pour favoriser la transmission du virus de la grippe aviaire à la personne exposée. Les sujets visés sont ceux qui font l'abattage, ainsi que tous ceux qui sont directement exposés au virus de la grippe aviaire, tels que les vétérinaires chargés de la supervision et les inspecteurs. Il est recommandé que des mesures de biosécurité, telles que le port d'équipement de protection individuelle et la prise d'antiviraux, soient également utilisées. Pour plus de renseignements sur les recommandations durant une éclosion de grippe aviaire au pays, voir les recommandations de l'ASPC relativement aux Problèmes de santé humaine liés à l'influenza aviaire au Canada.

IV. PRÉPARATIONS OFFERTES AU CANADA

Les sections qui suivent fournissent des renseignements pertinents sur l'efficacité potentielle et l'ER, l'immunogénicité et l'innocuité des différents types de vaccins antigrippaux offerts à l'heure actuelle.

Les renseignements pertinents clés et les différences entre les vaccins sont mis en évidence à l'**Annexe A**.

VACCINS ANTIGRIPPAUX INACTIVÉS (VAI)

Les vaccins inactivés contre la grippe saisonnière comportent des quantités normalisées de la protéine HA provenant de souches de semence représentatives des deux sous-types humains du virus de la grippe A (H3N2 et H1N1) et d'une (pour les vaccins trivalents) ou des deux (pour les vaccins quadrivalents) lignées grippales B (Yamagata ou Victoria). La quantité de NA dans les vaccins n'est pas standardisée. Les anticorps sériques anti-HA produits contre l'un des sous-types du virus A ne devraient conférer qu'une protection légère, voire nulle, contre les souches appartenant à l'autre sous-type. Des études plus poussées devront être menées pour déterminer si le vaccin trivalent peut induire une protection immunitaire contre l'ensemble des lignées B; cette protection pourrait toutefois dépendre de facteurs tels l'âge du sujet et son exposition antérieure aux antigènes des deux lignées B[66-71].

Vaccin antigrippal trivalent inactivé (VTI) sans adjuvant, administré par voie IM, à dose normale

Vaccins offerts à l'heure actuelle :

- Agriflu[MD] (Seqirus)
- Fluviral[MD] (GlaxoSmithKline)
- Influvac[MD] (BGP Pharma ULC, opérant comme Mylan EPD)

Efficacité potentielle et efficacité réelle

De nombreuses études prouvent l'efficacité potentielle du vaccin antigrippal, celui-ci étant plus efficace pour prévenir la grippe confirmée en laboratoire que les effets répondant à la définition clinique[72]. Chez des jeunes en santé (âgés de 16 ans à 18 ans ou moins, selon l'étude en question), une recension systématique et des méta-analyses ont révélé que l'efficacité potentielle du vaccin antigrippal contre la grippe confirmée en laboratoire a varié de 59 à 82 %; de même, un examen de la documentation mené en 2013, étudiant l'ER, l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin antigrippal chez des enfants en santé âgés de 5 à 18 ans, a révélé que, bien que variable, l'ER du vaccin antigrippal contre la grippe confirmée en laboratoire s'établissait le plus souvent entre 65 et 85 %[73-91]. L'efficacité contre la grippe sérologiquement confirmée (augmentation des titres d'anticorps par rapport aux niveaux après la vaccination) a varié de 54 à 63 %, comparativement à un taux fluctuant entre 33 et 36 % pour ce qui est de l'efficacité contre la maladie clinique[92-94]. Dans l'ensemble, les études incluses dans l'examen de la documentation de 2013 font peu mention de l'ER du vaccin contre la maladie clinique chez les enfants en bonne santé, bien qu'une des six études ayant évalué ce facteur semble indiquer un taux d'ER variant de 68 à 85 %[73, 75, 77, 81, 85, 95].

Dans une revue systématique portant sur des adultes en santé, l'ER du vaccin antigrippal inactivé contre la grippe confirmée en laboratoire a été estimée à 62 % (intervalle de

confiance [IC] à 95 % : de 52 à 69 %) et son ER contre le SG a été estimée à 16 % (IC à 95 % : de 9 à 23 %) lorsque les souches vaccinales correspondaient aux souches virales en circulation[96]. Deux autres études font état d'une ER légèrement moindre du vaccin, le taux d'efficacité contre le SG avec confirmation en laboratoire du virus de la grippe (réaction en chaîne de la polymérase en temps réel) ayant été de 55 % (IC à 95 % : de 41 à 65 %) durant la saison 2006-2007[97] et de 68 % (IC à 95 % : de 46 à 81 %) durant la saison 2007-2008[98]. L'ER du vaccin contre la grippe confirmée en laboratoire chez des adultes en santé a été établie à 50 % (IC à 95 % : de 27 à 65 %) durant certaines saisons au cours desquelles la souche du vaccin ne correspondait pas au virus en circulation; cette discordance est cependant relative et le degré de protection croisée devrait varier[96, 99, 100].

Chez les personnes âgées, l'ER du vaccin est environ la moitié de ce qu'elle est chez les adultes en santé et elle varie en fonction de la population à l'étude et des indicateurs de résultats[92, 101]. Des recensions systématiques montrent que le vaccin antigrippal réduit l'incidence de la pneumonie, des hospitalisations et des décès chez les personnes âgées[92] et qu'il réduit les exacerbations chez les personnes atteintes de bronchopneumopathie chronique obstructive[102].

Les études d'observation ont démontré que l'immunisation réduisait le nombre de visites médicales, d'hospitalisations et de décès chez les personnes à risque élevé âgées de 18 à 64 ans[110], le nombre d'hospitalisations pour une maladie cardiaque ou un AVC chez les personnes âgées[111], et le nombre d'hospitalisations et de décès chez les personnes diabétiques de 18 ans et plus[112] pendant les épidémies de grippe. Il convient toutefois d'interpréter avec prudence les études d'observation qui utilisent des résultats cliniques non spécifiques et qui ne tiennent pas compte des différences dans l'état fonctionnel ou dans les comportements en matière de santé[106-110].

L'ER du vaccin pourrait être plus faible chez certaines populations (p. ex., les personnes immunodéprimées, les personnes âgées) que chez les adultes en santé. Cependant, la possibilité d'une efficacité potentielle moindre ne devrait pas empêcher la vaccination des personnes à haut risque de morbidité associée à la grippe, puisque les personnes vaccinées sont encore plus susceptibles d'être protégées que celles qui ne le sont pas.

Selon une revue systématique et une méta-analyse réalisées en 2012 par Osterholm *et al.* et portant sur l'ER et potentielle des vaccins, l'efficacité potentielle des VTI chez les adultes s'est révélée moindre que dans d'autres études[111]. Les études incluses chez les 18 à 64 ans ont porté sur neuf saisons grippales; l'ER commune du vaccin selon le modèle à effets aléatoires a été de 59 % (IC à 95 % : de 51 à 67 %). Les auteurs n'ont trouvé aucun article qui répondait à leurs critères d'inclusion quant à l'efficacité potentielle du VTI chez les enfants ou les adultes plus âgés. Ces auteurs ont constaté que l'ER du vaccin contre la grippe saisonnière variait, 6 des 17 analyses examinées dans le cadre des neuf études ayant révélé une protection importante (limite inférieure de l'IC à 95 % > 0 %) contre la grippe confirmée en laboratoire nécessitant une intervention médicale (patients hospitalisés et patients externes). Les conclusions des auteurs de cet examen peuvent toutefois être sujettes à interprétation en raison des critères d'inclusion restrictifs utilisés pour choisir les données probantes dans le cadre de cet examen. La méthodologie utilisée par le CCNI s'appuie sur des critères d'inclusion plus vastes pour le choix des données probantes disponibles, de sorte que l'interprétation des données peut différer des autres examens.

Comme le virus de la grippe en circulation peut changer d'une année à l'autre et que l'immunité diminue progressivement chez les personnes vaccinées, la vaccination antigrippale

annuelle est recommandée. Bien que le CCNI ait eu connaissance d'études récentes portant à croire que la protection conférée par le vaccin pourrait être supérieure chez les personnes qui n'ont pas d'antécédents récents de vaccination, le meilleur moyen de parvenir à une protection optimale contre la grippe d'une saison à l'autre reste l'immunisation annuelle contre la grippe[112, 113]. Le CCNI continuera de surveiller la situation.

Le CCNI continue d'encourager les recherches de qualité supérieure sur l'efficacité potentielle et réelle des vaccins antigrippaux, car elles permettent d'obtenir des renseignements essentiels à l'appui des recommandations en matière de vaccination antigrippale et que les données sur plusieurs sujets pertinents demeurent incomplètes.

Immunogénicité

On croit que les réponses à médiation tant humorale que cellulaire jouent un rôle dans l'immunité contre la grippe.

Bien que l'on pense que l'immunité humorale joue un rôle déterminant dans la protection contre les infections, on reconnaît de plus en plus l'importance de l'immunité à médiation cellulaire, en particulier la réponse des lymphocytes T cytotoxiques aux composants viraux internes, dans la protection contre les complications graves de la grippe, en particulier celles associées aux variations dans les sous-types HA (liées à la cassure et à la dérive)[114]. L'administration IM du VTI entraîne la production d'anticorps circulants de classe IgG dirigés contre les protéines virales hémagglutinine (HA) et neuraminidase (NA) ainsi qu'une réponse plus limitée des lymphocytes T cytotoxiques.

Considérations relatives aux études d'immunogénicité chez la population pédiatrique

Selon certaines études, il pourrait y avoir des différences d'immunogénicité entre les différents vaccins antigrippaux chez les jeunes enfants[6, 115-117]. Cependant, l'utilisation d'une dose de 0,5 mL d'un VTI sans adjuvant a déclenché une réponse immunitaire plus comparable qu'une dose de 0,25 mL chez les enfants de moins de 24 mois et les enfants non sensibilisés.

Dans l'ensemble, la signification clinique de ces constatations n'est pas claire, car l'ER des vaccins n'a pas été étudiée et elle pourrait être inchangée même dans les cas où l'immunogénicité est plus faible. De même, il n'y a pas de critères d'homologation établis pour l'immunogénicité chez les jeunes enfants, puisqu'il n'y a généralement pas assez de renseignements sur l'immunité dans ce groupe d'âge. Les quatre études, qui ont fait l'objet d'un examen des différentes réponses immunologiques face aux différents produits, ont utilisé les critères d'homologation employés pour les adultes, lesquels n'ont pas indiqué une corrélation avec l'efficacité potentielle de 50 % chez les enfants. Aucun corrélat n'a été repéré ni validé sur le plan clinique dans la population pédiatrique, et il reste nécessaire de mieux définir les corrélats immunitaires de protection.

Il est important de noter que le CCNI recommande l'utilisation d'une dose de 0,5 mL pour toutes les personnes qui reçoivent un VAI sans adjuvant, y compris les jeunes enfants, ce qui semblerait atténuer la diminution de la réaction immunitaire observée dans les études réalisées avec une dose de 0,25 mL. En raison du manque d'informations, aucun changement n'est apporté pour l'instant aux recommandations de produit, et tous les produits approuvés pour la population pédiatrique peuvent être utilisés pour l'immunisation contre la grippe des enfants.

Considérations relatives aux personnes âgées et aux personnes immunodéprimées

S'il est vrai que la réponse immunitaire initiale des personnes âgées peut être plus faible contre certaines composantes du vaccin antigrippal comparativement à celle observée dans d'autres groupes d'âge, un examen de la documentation n'a pas mis en évidence de baisse subséquente des anticorps qui serait plus rapide chez les personnes âgées que dans les groupes plus jeunes[118].

La vaccination antigrippale peut entraîner la production d'anticorps protecteurs chez un pourcentage important d'adultes et d'enfants présentant un déficit immunitaire, notamment les greffés, les sujets atteints d'une maladie proliférative du système hématopoïétique ou lymphatique et les patients infectés à VIH[119-122].

La plupart des études montrent que l'administration, durant la même saison, d'une deuxième dose du vaccin antigrippal aux personnes âgées ou à d'autres sujets dont la réponse immunitaire pourrait être compromise ne renforce pas l'immunité de façon cliniquement significative[123-126].

Innocuité

On n'a observé aucune augmentation des cas de fièvre ni d'autres symptômes généraux chez les adultes en bonne santé ayant reçu le VTI par rapport à ceux qui avaient reçu un placebo. Le VTI est sûr et bien toléré chez les enfants en santé. Des réactions locales bénignes au point d'injection, surtout une sensibilité, sont observées chez au plus 7 % des enfants en santé de moins de 3 ans[127-129]. Une fièvre peut apparaître après la vaccination chez 12 % ou moins des enfants vaccinés âgés de 1 à 5 ans[83, 129].

Chez les adultes de 60 ans et plus, les réactions locales courantes aux vaccins antigrippaux sans adjuvant administrés par voie intramusculaire comprennent les rougeurs, l'enflure, la douleur et l'induration. Ces réactions durent deux ou trois jours et nuisent rarement aux activités normales. Les réactions systémiques courantes chez les adultes âgés de 60 ans et plus qui reçoivent des vaccins antigrippaux comprennent les céphalées, les malaises, la myalgie, la fatigue, l'arthralgie et la fièvre.

Vaccin antigrippal trivalent inactivé (VTI), sans adjuvant, administré par voie IM, à forte dose

Vaccins offerts à l'heure actuelle :

- Fluzone[MD] Haute dose (Sanofi Pasteur)

Efficacité potentielle et efficacité réelle

Deux ECR et une étude de cohorte rétrospective ont mesuré l'efficacité relative de Fluzone[MD] Haute dose par rapport à celle d'un VTI à dose normale chez les adultes âgés de 65 ans et plus. L'efficacité relative du vaccin à forte dose par rapport au vaccin à dose normale contre la grippe symptomatique confirmée en laboratoire a été évaluée à 12,5 % (IC à 95 % : de -141 à 66 %) dans le cadre d'un ECR réalisé durant la saison grippale 2009-2010 marquée par la prédominance du virus de la grippe pandémique A(H1N1). Ce faible taux s'explique par la non-concordance entre la souche prédominante et les souches utilisées dans le vaccin[130]. L'approbation du vaccin antigrippal à forte dose au Canada s'est appuyée sur les résultats d'un deuxième ECR, celui-là d'une plus grande envergure, qui a été réalisé sur deux saisons grippales (2011-2012 et 2012-2013). Cet essai a conclu à une efficacité relative de 24 % (IC à

95 % : de 10 à 36 %) par rapport au vaccin à dose normale[131-133]. Dans une étude de cohorte rétrospective menée auprès de bénéficiaires du régime d'assurance-maladie Medicare aux États-Unis au moyen de données administratives, il a été estimé que le vaccin Fluzone[MD] Haute dose présentait une efficacité de 22 % (IC à 95 % : de 15 à 29%) supérieure à celle de tout vaccin à dose normale pour prévenir le SG probable, et une efficacité de 22 % (IC à 95 % : de 16 à 27 %) supérieure à celle de tout vaccin à dose normale pour prévenir l'hospitalisation en raison d'un diagnostic de grippe[134].

Une mise à jour de la recherche documentaire a été réalisée de juin 2014 (date limite de la précédente recherche documentaire présentée dans la déclaration du CCNI intitulée Examen de la littérature sur le vaccin contre la grippe saisonnière à forte dose chez les adultes de 65 ans et plus) à mars 2017 sur l'efficacité potentielle et réelle du vaccin antigrippal à forte dose chez les adultes âgés de 65 ans et plus. La recherche a recensé cinq études ayant évalué l'ER du vaccin Fluzone[MD] Haute dose chez les adultes de 65 ans et plus[135-139], notamment une étude dont seuls les résultats provisoires étaient disponibles au moment de la revue[138] (les résultats ont été publiés depuis[140]). Deux études par DiazGranados *et al.*[135, 136] ont présenté une analyse supplémentaire d'un ECR préalablement publié par DiazGranados *et al.*[132]. L'étude de cohorte rétrospective menée par Shay *et al.*[139] se voulait un suivi de l'étude menée par Izurieta *et al.*[134], utilisant un ensemble de données élargi (deux saisons grippales au lieu d'une seule) pour évaluer la mortalité comme résultat primaire. Dans le cadre d'un ECR multicentrique par grappe, Gravenstein *et al.* ont examiné la mortalité et les hospitalisations toutes causes confondues, ainsi que le déclin fonctionnel, chez les personnes âgées vivant en maisons de soins infirmiers de longue durée[138]. Enfin, une étude de cohorte rétrospective par Richardson *et al.* a examiné les hospitalisations liées à la grippe ou à la pneumonie, ainsi que les hospitalisations et la mortalité toutes causes confondues, chez des patients résidant dans la communauté au cours d'une même saison grippale[137].

La revue mise à jour des données probantes disponibles appuie toujours les résultats précédents selon lesquels le VTI à forte dose offre une protection relative supérieure à celle du VTI à dose normale chez les adultes âgés de 65 ans et plus. Pour de plus amples renseignements sur les études recensées lors de la recherche documentaire mise à jour, voir la déclaration sur la mise à jour de l'examen documentaire sur l'efficacité potentielle et réelle des vaccins antigrippaux trivalents inactivés à forte dose contenant l'adjuvant MF59 chez les adultes de 65 ans et plus.

D'autres études sont nécessaires pour déterminer si le vaccin à forte dose peut offrir une protection accrue chez les adultes âgés de plus de 75 ou 85 ans. Par exemple, selon une analyse complémentaire des données provenant de l'essai d'efficacité de plus grande envergure susmentionné[131], l'efficacité relative du vaccin a été supérieure chez les personnes âgées de 75 ans et plus, ainsi que chez celles présentant au moins deux comorbidités associées à un risque élevé[132]. Même si l'écart entre les estimations n'était pas significatif d'un point de vue statistique, cet essai ne permettait pas non plus de fournir des données suffisantes pour l'analyse complémentaire. Dans l'étude menée par Izurieta *et al.*, l'ER relative du vaccin à forte dose par rapport à celle du VTI à dose normale était de 36 % (IC à 95 % : de 13 à 54 %) chez les adultes âgés de 85 ans et plus; l'écart entre l'estimation globale et l'estimation stratifiée en fonction de l'âge n'était toutefois pas significatif d'un point de vue statistique[134]. L'étude de Richardson *et al.*, recensée dans la présente revue mise à jour, a également révélé les bienfaits du vaccin à forte dose pour prévenir l'hospitalisation attribuable à la grippe ou à la pneumonie chez les personnes âgées de 85 ans et plus, mais pas chez les personnes âgées de 65 à 84 ans[137].

Immunogénicité

Cinq études ont comparé les taux de séroconversion chez les participants aux études recevant le VTI à forte dose et à dose normale parmi les personnes âgées de 65 ans et plus[141-146]. Les taux de séroconversion étaient environ 19 % plus élevés (variation de 8 à 39 %) chez les personnes ayant reçu le vaccin à forte dose, et ce, pour les trois souches dans les vaccins et dans les études. De même, les taux de séroconversion étaient plus élevés chez les personnes ayant reçu le vaccin à forte dose comparativement à celles ayant reçu la dose normale pour les participants de 75 ans et plus et pour une cohorte de participants présentant une maladie cardiopulmonaire sous-jacente.

Huit études ont fait état de taux de séroprotection plus élevés chez les personnes âgées ayant reçu le VTI à forte dose par rapport à celles immunisées avec le VTI à dose normale[130, 133, 141-146]. La séroprotection était significativement plus élevée pour les trois souches contenues dans les vaccins dans trois des cinq études ayant évalué la signification des résultats. Les résultats étaient différents dans les deux autres études. Dans l'étude de Couch *et al.*, la séroprotection était plus élevée uniquement contre le virus A(H1N1), ce qui peut être attribuable au fait que 78 % des participants avaient été vaccinés contre les mêmes souches grippales dans les six mois précédant l'étude[142]. Dans l'étude menée par Nace *et al.*, la séroprotection était plus élevée contre les virus de type A(H3N2) et B, mais pas A(H1N1); ce résultat peut s'expliquer par la circulation des souches durant l'étude qui a rendu difficile l'évaluation de la séroprotection contre ce sous-type[146].

Les rapports des titres moyens géométriques (RTMG) des réponses des participants aux vaccins antigrippaux à forte dose par rapport aux réponses aux vaccins à dose normale ont été relevés dans plusieurs études et ont été calculés pour les études qui indiquaient les titres post-vaccination propres à chaque groupe pour chacun des vaccins[130, 133, 141-145]. La séroréaction aux souches de type B dans les vaccins était environ 1,5 fois plus élevée (de 1,3 à 1,7) chez les sujets ayant reçu le VTI à forte dose que chez ceux ayant reçu le VTI à dose normale. Le RTMG des souches de type A était environ 1,8 fois plus élevé (variation de 1,6 à 2,3) chez les personnes ayant reçu le VTI à forte dose que chez celles ayant reçu le VTI à dose normale.

Innocuité

Il a été observé que le VTI à haute dose provoque un taux supérieur de quelques réactions systémiques par rapport au VTI à dose normale servant de comparateur. Les études ont fait état de taux plus élevés de malaise[141], de myalgie[141, 144] et de fièvre modérée ou forte[141]. La fréquence des effets indésirables graves était toutefois rare et comparable pour le vaccin à dose normale et le vaccin à forte dose[130, 133, 141, 142].

Vaccin antigrippal quadrivalent inactivé (VAQ) sans adjuvant, administré par voie IM

Vaccins offerts à l'heure actuelle :

- Flulaval[MD] Tetra (GlaxoSmithKline)
- Fluzone[MD] quadrivalent (Sanofi Pasteur)

Remarque : Le CCNI sait qu'un nouveau vaccin antigrippal quadrivalent inactivé pourrait être disponible pour la saison 2018-2019. Lorsque les données sur l'efficacité potentielle et réelle, l'immunogénicité et l'innocuité de ce produit seront disponibles, le CCNI élaborera une recommandation sur son utilisation et la publiera sur son site Web.

Efficacité potentielle et efficacité réelle

D'après un examen de la documentation sur les vaccins antigrippaux quadrivalents mené par le CCNI, à ce jour, une seule étude a mesuré l'efficacité potentielle des VAQ. Dans cette étude, l'ER a été estimée à 59 % chez les enfants de trois à huit ans, par comparaison avec les enfants ayant reçu un vaccin contre l'hépatite A[147]. Aucune documentation n'a été trouvée sur l'efficacité potentielle ou l'ER comparant directement les vaccins trivalents et quadrivalents, qu'il s'agisse de vaccins inactivés ou vivants atténués.

Immunogénicité

Dans ce même examen de la documentation, le CCNI a examiné les données sur l'immunogénicité des VAQ produits à cette date par les fabricants de vaccins antigrippaux au Canada, à savoir GlaxoSmithKline, AstraZeneca et Sanofi Pasteur. Les résultats des essais de phases II et III ayant comparé les vaccins trivalents aux vaccins quadrivalents démontrent dans l'ensemble la non-infériorité des vaccins quadrivalents contre les souches A(H3N2), A(H1N1) et B contenues dans les préparations trivalentes. Comme on s'y attendait, ces études montrent que les sujets ayant reçu le vaccin quadrivalent, qui contient la souche B, ont présenté une meilleure réponse immunitaire contre cette souche, qui n'est pas présente dans la préparation trivalente. Les résultats ont été comparables pour tous les groupes d'âge et types de vaccins trivalents (inactivés ou VVAI).

Selon certaines données inédites que les fabricants ont présentées au CCNI, la réponse immunitaire contre les virus A(H3N2) ou A(H1N1) a différé selon que les sujets avaient reçu le VAQ ou le VTI. À titre d'exemple, dans une étude réalisée par un fabricant chez des enfants âgés de 6 à 35 mois, les taux de séroconversion et de séroprotection contre les virus A(H1N1) et A(H3N2) ont été beaucoup plus élevés chez les sujets qui avaient reçu le VAQ que chez ceux à qui l'on avait administré le VTI. Il est à noter que les VAQ et les VTI dans le cadre de cette étude ont été fabriqués selon des processus différents. Une autre étude réalisée par un fabricant différent auprès de personnes âgées de 65 ans et plus a révélé que le taux de séroconversion contre le virus A(H1N1) était statistiquement plus faible après l'administration du VAQ que du VTI. Les TMG pour le A(H1N1) étaient aussi légèrement plus faibles après l'administration du VAQ que du VTI; sur le plan statistique, toutefois, ce résultat n'était pas inférieur. Ces résultats n'ont pas fait l'objet de plus d'explications de la part des chercheurs. Le nombre de patients des études était plutôt restreint et la signification clinique des résultats n'est pas connue. Comme il a déjà été mentionné, nous ne disposons pas de données comparatives entre l'efficacité potentielle et l'efficacité réelle des vaccins VTI et VAQ.

Durant les essais de phase III, les sujets ayant reçu les vaccins trivalents ont présenté une certaine réponse immunitaire moindre contre la souche B absente des vaccins trivalents. Dans le cadre d'une étude réalisée chez des adultes, les vaccins trivalents et quadrivalents ont tous deux satisfait aux critères des lignes directrices du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) et du Centre for Biologics Evaluation and Research (CBER), y compris ceux qui s'appliquent à la souche absente du vaccin trivalent. Dans toutes les autres études, le vaccin trivalent n'a pas satisfait à au moins un des critères de séroprotection ou de séroconversion contre la souche B absente. Selon certaines hypothèses, on observerait un certain degré de réactivité croisée entre les souches de type B. Cette protection croisée contre l'infection par une lignée, qui serait conférée par la vaccination contre l'autre lignée, reste toutefois à confirmer, mais elle devrait être faible[148].

Innocuité

Durant les essais de phase III sur le vaccin antigrippal quadrivalent inactivé, les taux d'effets indésirables provoqués par les vaccins trivalents et quadrivalents ont été dans l'ensemble comparables et se situaient dans les taux prévus. La plupart de ces études n'ont toutefois porté que sur un nombre limité de patients. Comme les vaccins quadrivalents ont un contenu antigénique supérieur à celui des vaccins trivalents, un suivi devra être fait durant les essais de phase IV et la surveillance post-commercialisation pour déterminer si les vaccins quadrivalents augmentent la réactogénicité.

Vaccin antigrippal trivalent inactivé (VTI) avec adjuvant, administré par voie IM

Vaccins offerts à l'heure actuelle :

- Fluad[MD] (Seqirus)
- Fluad Pédiatrique[MC] (Seqirus)

1. Fluad[MD] (Seqirus)

Efficacité potentielle et efficacité réelle

Dans une étude de phase III randomisée et à l'insu de l'observateur dans laquelle on a comparé l'innocuité et l'immunogénicité d'un vaccin antigrippal contenant l'adjuvant MF59 avec celles d'un vaccin antigrippal sans adjuvant administré à des adultes âgés de 65 ans et plus, aucune différence importante n'a été observée sur le plan de l'efficacité clinique contre le SG, entre les VTI avec et sans adjuvant[149]. Cette étude ne visait toutefois pas à estimer l'ER des vaccins contre les effets confirmés en laboratoire.

Selon les quelques études d'observation qui ont été effectuées, il semble que le risque d'hospitalisation en raison de la grippe et des complications de la grippe pour les personnes âgées soit moindre chez les sujets ayant reçu Fluad[MD] que chez ceux qui n'ont pas été vaccinés ou ceux qui ont reçu un vaccin sous-unitaire trivalent inactivé sans adjuvant. Ces études comportent toutefois des limites méthodologiques importantes qui en compliquent l'interprétation[150-155].

Une étude d'observation canadienne réalisée en Colombie-Britannique par Van Buynder *et al.* a comparé l'ER du Fluad[MD] avec celle d'un VTI à réduire la grippe confirmée en laboratoire chez les personnes âgées[156]. Durant la saison 2011-2012, l'étude communautaire cas-témoin a porté sur des personnes âgées relevant de trois autorités sanitaires. Pour faire partie de cette étude, les participants devaient être âgés de 65 ans et plus, avoir manifesté un SG et avoir subi un prélèvement et un test pour la grippe. Les participants incluaient des personnes âgées vivant dans des établissements de soins de longue durée et d'autres vivant dans la collectivité. Le test de dépistage de la grippe a été effectué dans le cadre des soins cliniques de routine. Les cas désignaient les personnes dont les tests de dépistage de la grippe étaient positifs, alors que les témoins étaient ceux ayant obtenu un test négatif. Le choix du vaccin administré a été déterminé sur la base de facteurs externes, notamment l'emplacement géographique et la disponibilité des vaccins, et ces facteurs n'ont pas été pris en compte. Il y a eu au total 84 cas et 198 témoins, ce que les auteurs ont qualifié de très petit échantillon, qu'ils ont attribué au faible niveau d'activité grippale dans la collectivité cette année-là. Les résultats ont montré que, dans diverses analyses multivariées, l'ER de Fluad[MD] était de 58 % (IC à 95 % : de 5 à 82 %), avec une efficacité relative de 63 % (IC à 95 % : de 4 à 86 %) comparativement au VTI. Cette étude n'a pas évalué la protection contre l'hospitalisation. Les auteurs indiquent que cette étude comporte un certain nombre de limites, notamment la petite

taille de l'échantillon et une faible activité grippale dans la collectivité au cours de cette année, et que des études répétées au cours des années suivantes seraient nécessaires pour confirmer les résultats et repérer une variation potentielle dans la souche ne pouvant être évaluée en raison d'une année de souche relativement homogène.

Une mise à jour de la recherche documentaire a été effectuée de janvier 2012 à mars 2017 sur l'efficacité potentielle et réelle du vaccin antigrippal contenant l'adjuvant MF59 chez les adultes âgés de 65 ans et plus. La recherche a recensé quatre études d'observation ayant évalué l'ER de Fluad[MD] chez des adultes âgés de 65 ans et plus[157-160], dont une étude non publiée du réseau canadien de surveillance des conséquences graves (SOS) énonçant les résultats provisoires présentés au Groupe de travail sur l'influenza (GTI) du CCNI et à la Conférence canadienne sur l'immunisation de 2016[159]. Deux de ces quatre études ont évalué l'ER contre la grippe confirmée en laboratoire[158, 159], tandis que les deux autres études portaient sur l'hospitalisation pour la grippe ou la pneumonie[157, 160]. Comme dans le cas des études d'observation sur Fluad[MD] susmentionnées, les limites méthodologiques devraient là aussi être prises en compte durant l'interprétation des résultats.

Les données probantes issues de la revue mise à jour de la littérature sont conformes à celles de la précédente revue selon lesquelles le VTI contenant l'adjuvant MF59 (Fluad[MD]) réduit efficacement le risque d'hospitalisation en raison de la grippe et de complications liées à la grippe chez les personnes âgées comparativement aux personnes non vaccinées. La revue mise à jour n'a pas pu évaluer l'avantage potentiel accru de l'utilisation du vaccin contenant un adjuvant par rapport au VTI sans adjuvant, en raison du manque d'études comparatives ou de limites liées à la méthodologie ou à la taille de l'échantillon, ou des deux. Pour de plus amples renseignements sur les études recensées lors de la recherche documentaire mise à jour, voir la déclaration sur la mise à jour de l'examen documentaire sur l'efficacité potentielle et réelle des vaccins antigrippaux trivalents inactivés à forte dose contenant l'adjuvant MF59 chez les adultes de 65 ans et plus.

Immunogénicité

Le mécanisme d'action de l'adjuvant MF59 n'est pas bien établi et il a surtout été étudié dans des modèles *in vitro* et murins. Il ressort de ces études que l'adjuvant MF59 pourrait agir différemment des adjuvants à base d'aluminium. Ces études montrent que l'adjuvant MF59 agit localement au niveau des fibres musculaires pour créer un environnement immuno-stimulateur au point d'injection[161]. L'adjuvant MF59 accroît l'influx de phagocytes (p. ex., macrophages et monocytes) au point d'injection. Les phagocytes ainsi recrutés sont stimulés encore plus par l'adjuvant, ce qui a pour effet d'accroître la production de chimiokines pour attirer un plus grand nombre de cellules immunitaires innées et de provoquer la différenciation des monocytes en cellules dendritiques[162, 163]. L'adjuvant MF59 facilite ensuite l'internalisation de l'antigène par ces cellules dendritiques[162, 164]. Le nombre globalement plus élevé de cellules disponibles localement augmente la probabilité d'interaction entre une cellule présentatrice de l'antigène et l'antigène lui-même, assurant ainsi un transport plus efficace de l'antigène vers les ganglions lymphatiques et améliorant de ce fait la stimulation des lymphocytes T[162].

Des ECR ont évalué l'immunogénicité et la réactivité croisée de Fluad[MD] chez les adultes âgés de 65 ans et plus comparativement aux vaccins sous-unitaires sans adjuvant. Dans l'ECR de Frey *et al.*, le VTI sous-unitaire avec adjuvant a déclenché une réponse immunitaire non inférieure par rapport au VTI sous-unitaire sans adjuvant. Les critères de supériorité prédéfinis n'ont pas été formellement remplis[149]. Ce vaccin a également affiché des résultats

semblables, quoique moins uniformes, pour ce qui est de l'amélioration de la réponse anticorps par rapport au vaccin à virion fragmenté, qui est le type de vaccin antigrippal le plus souvent utilisé au Canada. Les études comparant Fluad[MD] au vaccin à virion fragmenté ont porté généralement sur un vaccin appelé Mutagrip[MD] (non disponible au Canada). La seule étude qui a comparé Fluad[MD] à Vaxigrip[MD] (un produit VTI administré par voie IM, non disponible au Canada) a indiqué des taux de séroprotection et de séroconversion comparables contre le virus A(H3N2), ainsi qu'une réponse immunitaire plus élevée contre les virus A(H1N1) et B chez les personnes âgées de moins de 75 ans ayant reçu Fluad[MD][165]. Des taux de séroprotection et de séroconversion plus élevés ont aussi été observés pour les trois souches, chez les personnes de 75 ans et plus qui avaient reçu Fluad[MD]. Lors d'un essai clinique randomisé comparant Fluad[MD] à Intanza[MD] (un produit VTI administré par voie intradermique [ID], non disponible au Canada) chez les participants âgés de 65 ans et plus, la non-infériorité du vaccin par voie ID comparativement au vaccin adjuvanté a été démontrée pour les souches A(H1N1) et B, mais pas pour la souche A(H3N2), à l'aide de la réaction d'inhibition de l'hémagglutination (IH) et pour les trois souches à l'aide du test d'hémolyse radiale simple (HRS)[166].

Une étude canadienne menée par le Réseau de recherche sur l'influenza de l'ASPC et des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), soit le RRIAI, a examiné l'immunogénicité des vaccins Fluad[MD] (TVI adjuvanté), Intanza 15[MD] (VTI-ID) et Agriflu[MD] (VTI sous-unitaire) chez des personnes ambulatoires âgées de 65 ans et plus vivant dans la collectivité[167]. Il s'agit d'un ECR qui a porté sur 911 participants. Les titres d'anticorps de base dirigés contre la souche B (Brisbane) étaient trop élevés pour une évaluation significative de la réponse après la vaccination. En ce qui a trait au virus A(H1N1), les taux de séroprotection mesurés par l'épreuve d'IH ont été beaucoup plus élevés après l'administration du VTI adjuvanté qu'après l'utilisation d'autres vaccins; cette hausse n'a toutefois pas été corroborée par le test d'HRS. Quant au virus A(H3N2), les taux de séroprotection mesurés à la fois par IH et HRS ont été beaucoup plus élevés après l'administration du VTI adjuvanté qu'avec d'autres vaccins, mais aucune différence significative n'a été observée entre le VTI-ID et le VTI sous-unitaire. Durant l'essai de microneutralisation (MN), des titres d'anticorps de 1:40 ou plus contre le virus A(H3N2) ont été plus souvent observés après l'administration du VTI adjuvanté qu'après l'utilisation d'autres vaccins. Les TMG contre les deux virus A ont été les plus élevés après l'administration du VTI adjuvanté. Lorsque les réponses immunitaires ont été comparées selon les critères établis pour l'homologation des vaccins antigrippaux chez les personnes âgées, les trois vaccins ont satisfait au critère de séroprotection contre chaque virus (tests d'IH et d'HRS). Selon le test d'IH, les vaccins VTI avec adjuvant et VTI-ID ont tous deux satisfait au critère de séroconversion et au critère relatif au facteur d'augmentation de la moyenne géométrique (MG) en regard des virus de type A. Le VTI n'a toutefois pas satisfait au critère de séroconversion en regard du virus A(H3N2). Selon le test d'HRS, le critère relatif au facteur d'augmentation de la MG n'a été atteint pour aucun des virus après l'administration du VTI-ID ou du VTI, mais il a été atteint contre les virus de type A après l'administration du VTI adjuvanté. Bien que statistiquement significatives, les différences dans les taux de séroprotection et les RTMG observés après l'utilisation du VTI adjuvanté par rapport au VTI étaient modestes. On ne sait pas encore avec certitude si cela se traduira par une meilleure protection contre l'infection.

Six mois après la vaccination, aucune différence significative n'a été observée entre les trois groupes en ce qui a trait aux taux résiduels de séroprotection contre les virus de type A; cependant, seuls les sujets qui avaient reçu le VTI adjuvanté ont présenté des taux supérieurs à 60 % contre chaque virus, répondant ainsi au critère international d'évaluation de l'immunogénicité.

On ignore pour l'instant l'incidence de ces résultats d'immunogénicité sur l'efficacité potentielle clinique; cette question devra faire l'objet d'études plus poussées.

Innocuité

Le VTI contenant l'adjuvant MF59 produit des réactions locales au point d'injection (douleur, érythème et induration) beaucoup plus fréquemment que les vaccins sans adjuvant, mais elles sont considérées comme bénignes et passagères. Les réactions générales (myalgie, céphalée, fatigue et malaise) associées à Fluad[MD] surviennent à une fréquence comparable ou supérieure à celles observées avec les vaccins sans adjuvant et sont considérées comme d'intensité légère à modérée, et passagères.

2. Fluad Pédiatrique[MC] (Seqirus)

Efficacité potentielle et efficacité réelle

La Revue de la documentation portant sur l'utilisation du vaccin contre la grippe Fluad Pédiatrique[MC] chez les enfants âgés de 6 à 72 mois réalisée par le CCNI n'a révélé qu'un seul essai d'efficacité du VTI adjuvanté chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 72 mois[168]. Toutefois, plusieurs considérations relatives à l'applicabilité de cet essai ont été notées dans le contexte canadien. Premièrement, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a déterminé un certain nombre de problèmes critiques liés à la gestion de l'essai, à la qualité des données et au traitement de celles-ci dans certains des centres de l'essai, pendant une inspection des bonnes pratiques cliniques menée dans le cadre du processus d'autorisation en Europe, ce qui pourrait avoir une incidence sur l'estimation du VTI adjuvanté[169]. Les auteurs de l'étude originale ont dirigé une nouvelle analyse de l'efficacité potentielle du vaccin en excluant les données issues de l'un des centres ayant fait l'objet d'une vérification, et n'ont déclaré aucun changement notable par rapport aux résultats originaux[170]. Toutefois, les vérificateurs étaient d'avis que, compte tenu de la nature des lacunes repérées dans le centre ayant fait l'objet de la vérification, elles auraient pu être constatées dans d'autres centres d'étude ne faisant pas l'objet de la vérification. Par conséquent, malgré la nouvelle analyse des données effectuée par l'entreprise, on se préoccupe toujours de la façon dont l'étude a été menée, ce qui aurait pu avoir une incidence sur l'exactitude de l'estimation de l'efficacité potentielle du vaccin.

Deuxièmement, au cours de cet essai, le VTI sans adjuvant comparateur a généré, dans une étude non liée à celui-ci, une réponse immunitaire plus faible que celle obtenue au moyen d'un autre VTI sans adjuvant durant la saison 2006-2007[116, 171]. On ne connaît pas avec certitude les conséquences de ces résultats sur la protection clinique. Enfin, la dose de 0,25 mL du vaccin comparateur qui a été administrée aux enfants de moins de 36 mois dans le cadre de l'étude est inférieure à la dose de 0,5 mL de vaccin antigrippal non adjuvanté recommandée pour ce groupe d'âge au Canada.

Après avoir examiné cette information, le CCNI conclut que les problèmes susmentionnés liés à cet essai devraient être pris en considération pour l'évaluation des résultats de l'étude.

Immunogénicité

Chez les enfants, les données probantes montrant que le VTI adjuvanté est plus immunogène que les VTI sans adjuvant comparables contre les virus de la grippe A et B sont limitées, mais concordent entre elles[168, 172-176]. En particulier, il a été démontré qu'une dose unique du VTI adjuvanté est plus immunogène qu'une dose unique d'un VTI sans adjuvant. Une étude a

également démontré qu'elle produisait une MGT plus importante que deux doses de VTI sans adjuvant contre la grippe A[176]. Toutefois, tout comme le VTI sans adjuvant, en règle générale, le VTI adjuvanté a induit une réaction d'inhibition de l'hémagglutination contre les souches B plus faible que celle contre les souches A et, par conséquent, deux doses de VTI adjuvanté sont encore nécessaires pour obtenir une réponse immunitaire satisfaisante contre la grippe de type B.

Presque toutes les études comprises dans la Revue de la documentation portant sur l'utilisation du vaccin contre la grippe Fluad Pédiatrique[MC] chez les enfants âgés de 6 à 72 ans du CCNI ont utilisé des préparations vaccinales de 0,25 mL chez les enfants de 6 à 35 mois, à la fois pour le vaccin avec adjuvant et le vaccin comparateur sans adjuvant contre la grippe. Une étude a utilisé un plan factoriel de dosage comparant les versions avec et sans adjuvant des VTI et des VAQ contre la grippe saisonnière chez des enfants âgés de 6 à 36 mois[174]. Les données sur l'immunogénicité ont été présentées pour le VTI adjuvanté (n = 27) à 0,25 mL, et pour le VTI ou le VAQ sans adjuvant à 0,5 mL, ces deux vaccins formant un seul et même groupe (n = 50). Le VTI adjuvanté à une dose de 0,25 mL a généré une meilleure réponse immunitaire après la première et deuxième doses, comparativement aux mêmes doses du VTI ou du VAQ sans adjuvant à une dose de 0,5 mL. Les données supplémentaires fournies par les auteurs, séparant le VTI sans adjuvant (n = 22) et le VAQ sans adjuvant (n = 28), ont montré une réponse immunitaire semblable ou supérieure en faveur du VAQ comparativement au VTI. Il convient de noter que les participants qui avaient reçu le VTI adjuvanté étaient, en moyenne, plus âgés que ceux des groupes VTI et VAQ sans adjuvant (ce qui peut favoriser une meilleure réponse immunitaire) et que les résultats sont basés sur des échantillons de petite taille.

Le CCNI recommande une dose de 0,5 mL de VAI sans adjuvant pour tous les groupes d'âge. Même s'il est possible de connaître la portée des résultats immunologiques d'une dose de 0,25 mL de VTI adjuvanté par rapport à ceux d'une dose de 0,5 mL de VTI sans adjuvant ou de VAQ sans adjuvant chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 24 mois, on ne sait pas avec certitude si la réponse immunitaire humorale plus forte induite par le VTI adjuvanté dans un essai au nombre très limité de participants peut se traduire par un avantage important dans la prévention de la grippe ou de ses complications.

Innocuité

Les données sur l'innocuité pour les enfants cadrent avec celles du profil d'innocuité des VTI adjuvanté pour les adultes. Dans les essais menés chez des enfants, le VTI adjuvanté s'est révélé plus réactogène que le VTI sans adjuvant, les receveurs présentant de 10 à 15 % plus de réactions locales et générales sollicitées[177]. Cependant, la plupart des réactions étaient légères et disparaissaient rapidement.

À l'heure actuelle, il n'existe pas de données sur les effets à long terme ou sur l'administration répétée des vaccins antigrippaux avec adjuvant chez les enfants. L'événement le plus important lié à l'utilisation d'un vaccin antigrippal avec adjuvant chez les enfants a été l'augmentation du risque de narcolepsie ayant été associée à l'utilisation du vaccin contre la grippe pandémique A(H1N1) contenant l'adjuvant AS03. Une étude publiée en décembre 2014, dans laquelle deux produits vaccinaux avec adjuvant AS03 contre la grippe A(H1N1) (Pandemrix et Arepanrix) étaient comparés, a semblé indiquer que le mécanisme à médiation immunitaire sous-jacent pourrait ne pas être déclenché par l'adjuvant, mais bien par un autre composant du vaccin, soit l'antigène viral A(H1N1)[178]. Cependant, le vaccin pandémique était un vaccin avec adjuvant à une seule souche qui a été administré au

cours d'une seule saison, et on ne connaît pas les effets qu'aurait un vaccin avec adjuvant à plusieurs souches ou un vaccin avec adjuvant administré pendant plus d'une saison chez les jeunes enfants.

Une étude a utilisé un plan factoriel de dosage et a inclus les versions avec et sans adjuvant des VTI et des VAQ contre la grippe saisonnière qui ont été administrés à des enfants âgés de 6 à 36 mois[174]. Dans l'ensemble, il n'y a eu aucune indication d'un risque accru d'effets indésirables découlant d'une augmentation de la dose de l'adjuvant MF59 ou de la dose de l'antigène, ou de l'ajout d'une deuxième souche grippale B. Cependant, la réactogénicité des préparations de 15 µg était légèrement plus élevée pour les vaccins avec et sans adjuvant, comparativement aux préparations de 7,5 µg.

VACCINS ANTIGRIPPAUX VIVANTS ATTÉNUÉS (VVAI)

Le VVAI contient des quantités normalisées d'unités de foyers de fluorescence (UFF) de virus de la grippe vivants atténués et réassortis. Les souches virales contenues dans le VVAI sont adaptées au froid et thermosensibles, ce qui fait qu'elles se répliquent dans la muqueuse nasale plutôt que dans les voies respiratoires inférieures; de plus, comme elles sont atténuées, elles ne causent pas de SG. Comme il s'agit d'un vaccin vivant à virus entier répliquant qui est administré par voie intranasale, il induit une immunité dans les muqueuses qui pourrait imiter plus fidèlement l'infection naturelle.

Vaccins offerts à l'heure actuelle :

- FluMist^{MD} quadrivalent (AstraZeneca)

Remarque : Même si les données probantes appuyant l'utilisation des vaccins antigrippaux vivants atténués étaient fondées sur la préparation trivalente, selon les experts, les données comparatives sur l'efficacité potentielle qui appuyaient les recommandations privilégiant la préparation trivalente du VVAI s'appliquent également à la préparation quadrivalente du VVAI, car les processus de fabrication et le mécanisme immunologique du VVAI quadrivalent et des produits trivalents du VVAI sont les mêmes. Cette opinion d'experts est corroborée par les résultats des études de non-infériorité de l'immunogénicité qui comparent les préparations trivalente et quadrivalente du VVAI, lesquelles étaient requises par les organismes de réglementation pour autoriser l'utilisation du VVAI quadrivalent.

Efficacité potentielle et efficacité réelle

Enfants et adolescents (2 à 17 ans)

Selon les données issues d'ECR, le VVAI trivalent présente une efficacité potentielle supérieure à celle du VTI chez les jeunes enfants (âgés de moins de 6 ans) (catégorie A), ce qui n'a pas été démontré aussi clairement chez les enfants plus âgés (catégorie I). Deux études ont comparé directement l'efficacité potentielle du VVAI et du VTI chez les jeunes enfants (jusqu'à 5 et 6 ans) et une autre a comparé l'efficacité potentielle du VVAI et du VTI chez les enfants asthmatiques âgés de 6 à 17 ans[179-181]. L'étude par Fleming *et al.*, qui a porté sur 2 229 enfants asthmatiques âgés de 6 à 17 ans (âge moyen de 11 ans), a révélé que le VVAI était plus efficace que le VTI dans ce groupe d'âge[179]. Ces résultats semblent valoir essentiellement pour le virus grippal B et se sont révélés non significatifs pour la souche A(H3N2). Bien que cette étude comporte certaines limites, du fait notamment qu'elle porte sur des enfants asthmatiques et que ses résultats pourraient donc ne pas s'appliquer à l'ensemble des enfants, elle présente également des points forts qui sont liés

notamment au plan expérimental randomisé et à ses résultats confirmés par culture. Le CCNI reconnaît qu'il y a des différences dans la quantité de données probantes sur les jeunes enfants et les enfants plus âgés. Il existe ainsi davantage de données qui comparent directement l'efficacité potentielle du VTI et du VVAI et qui montrent que le VVAI est plus efficace chez les enfants âgés de moins de six ans que chez les enfants plus âgés. Qui plus est, les données attestant de la supériorité du VVAI chez les enfants âgés de moins de 6 ans sont de qualité supérieure et les estimations de l'efficacité potentielle du vaccin sont également supérieures à celles obtenues de l'étude réalisée sur des enfants de 6 à 17 ans.

On s'attendait à ce que l'efficacité potentielle supérieure du VVAI par rapport à celle du VTI se prolonge au-delà de l'âge de six ans, mais les données probantes n'ont pas indiqué à quel âge précisément les deux vaccins pourraient présenter une efficacité équivalente, ni à quel âge l'efficacité potentielle du VVAI pourrait devenir inférieure à celle du VTI. Selon certaines hypothèses, les enfants sont plus susceptibles d'avoir déjà contracté la grippe ou reçu un vaccin antigrippal à mesure qu'ils vieillissent, et cela pourrait entraver la réponse immunitaire provoquée par le VVAI. D'autres données comparant directement l'efficacité potentielle et réelle du VVAI et du VTI ou du VAQ devront être recueillies, et le CCNI considère cette question comme une priorité de recherche.

Les données sur l'ER du VVAI sont principalement issues d'études américaines[182-195]. Seul l'Influenza Vaccine Effectiveness Network des États-Unis (US Flu VE Network) a systématiquement signalé l'ER du VVAI durant toutes les dernières saisons grippales (2010-2016) chez les enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans[182-185]. L'étude Influenza Clinical Investigation for Children (ICICLE) effectuée par MedImmune dans le cadre de son engagement de quatre saisons (jusqu'en 2017) après commercialisation à l'égard de la Food and Drug Administration (FDA) présente des données sur l'ER pour les saisons grippales 2013-2014 à 2015-2016 chez les enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans[187-189]. Le département de la Défense des États-Unis (DoD) a publié des données sur l'ER du VVAI chez les enfants âgés de 2 à 17 ans à charge des membres de l'armée de l'air américaine pour les saisons grippales 2013-2014 et 2015-2016[184, 186] et chez les militaires en service pour les saisons grippales 2010-2011 à 2013-2014[190-193]. Ces études américaines ont utilisé la méthode de diagnostic du test négatif[182-193]. L'étude American Household Influenza Vaccine Effectiveness (HIVE) a été menée selon une méthode différente, sur une cohorte de foyers, et a porté sur l'efficacité du VVAI et du vaccin antigrippal inactivé (VAI) chez les enfants (âgés de 2 à 8 ans) et les adolescents (âgés de 9 à 17 ans) durant les saisons 2012-2013 et 2013-2014[194, 195].

Les données sur l'efficacité du VVAI à l'extérieur des États-Unis ont été fournies par le Canada (Canadian Sentinel Practitioner Surveillance Network [SPSN] pour 2013-2014 et 2015-2016[196, 197], et deux études pour la saison 2013-2014[198] et les saisons 2012-2013 à 2014-2015[199]), par l'Allemagne pour la saison 2012-2013[200], par le réseau de surveillance sentinelle du Royaume-Uni pour les saisons 2013-2014 à 2015-2016[201-203] et par la Finlande pour la saison 2015-2016[204]. Ces études sur l'efficacité du VVAI se sont principalement fondées sur une méthode de diagnostic de test négatif[196, 197, 200-203] avec une étude de cohorte prospective[204] et deux essais randomisés par grappes[198, 199].

Les données de tous ces pays sont résumées ci-dessous, par saison :

Saisons grippales 2010-2011, 2011-2012 et 2012-2013

Dans l'ensemble, les études chez les enfants et adolescents (âgés de 2 à 17 ans) indiquent une ER modérée et statistiquement significative (la limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % ne comprend pas le zéro) du VVAI trivalent contre tout type de virus de la grippe, de la grippe A(H3N2) et de la grippe B durant les saisons grippales 2010-2011 à 2012-2013[182, 200]. Le US Flu VE Network a indiqué que les estimations de l'ER du VVAI et du VAI étaient comparables (avec des intervalles de confiance qui se chevauchent) et statistiquement significatives contre tout type de virus de la grippe, de la grippe A(H3N2) et de la grippe B au cours des saisons grippales 2010-2011 et 2012-2013, et contre tout type de virus de la grippe et de la grippe A(H3N2) au cours de la saison 2011-2012 (la taille des échantillons était trop petite pour estimer l'ER des vaccins contre le virus de la grippe B durant cette saison)[182]. L'étude allemande a également indiqué une estimation élevée et statistiquement significative de l'ER du VVAI contre tout type de grippe durant la saison grippale 2012-2013[200]. En revanche, le US Flu VE Network a observé que le VVAI présentait une estimation faible et non significative sur le plan statistique (IC à 95 % comprend le zéro) de son ER contre le virus de la grippe A(H1N1) et une estimation forte et statistiquement significative de l'ER du VAI contre le virus de la grippe A(H1N1) durant la saison grippale 2010-2011 (l'efficacité des vaccins VVAI et VAI contre le virus de la grippe A(H1N1) n'a pas été estimée pour les saisons grippales 2011-2012 ou 2012-2013 en raison de la taille limitée des échantillons)[182].

Saison grippale 2013-2014

Durant la saison grippale 2013-2014, dominée par le virus de la grippe A(H1N1), les trois études américaines à méthode de diagnostic du test négatif (US Flu VE Network, DoD et ICICLE) ont indiqué des estimations d'ER du vaccin faibles à négatives et statistiquement non significatives pour le VVAI quadrivalent contre tout type de grippe et contre le virus de la grippe A(H1N1)[185, 187]. En revanche, l'ER observée du VAI était assez élevée et statistiquement significative contre tout type de grippe et contre le virus de la grippe A(H1N1) (US Flu VE Network et ICICLE). L'étude américaine HIVE a révélé des estimations assez élevées, mais statistiquement non significatives de l'efficacité du VVAI et du VAI contre le virus de la grippe A(H1N1) chez les enfants (âgés de 2 à 8 ans)[195]. Les investigations du fabricant ont permis de conclure que la réduction de l'ER observée aux É.-U. pourrait être attribuable à la vulnérabilité de la souche du VVAI analogue à la souche A/California/7/2009(H1N1)pdm09 à la dégradation causée par la chaleur, qui pourrait être survenue pendant la distribution[189].

Par la suite, le CCNI a conclu qu'il était peu probable qu'une dégradation en raison de la chaleur ait eu lieu au Canada durant la saison 2013-2014 en raison des règles strictes de contrôle et de surveillance de la température pendant le transport[205]. Le CCNI a ajouté que les estimations de l'ER de la préparation du VVAI trivalent utilisée au Canada étaient plus élevées que celles observées dans les études américaines pour la saison 2013-2014[196]. Les données canadiennes du SPSN ont indiqué une estimation non ajustée élevée et statistiquement significative de l'ER du VVAI contre tout type de grippe, avec une estimation non ajustée élevée, mais non statistiquement significative, de l'ER du vaccin contre le virus de la grippe A(H1N1). Les deux estimations ponctuelles étaient comparables à celles du VAI, mais fondées sur des échantillons de petite taille avec de grands intervalles de confiance[196]. En raison de ces conclusions, à ce moment-là, le CCNI a continué de recommander de privilégier l'utilisation du VVAI chez les enfants et les adolescents, en s'engageant toutefois à continuer de surveiller l'ER du VVAI au cours des futures saisons[205, 206].

Vu les préoccupations concernant la thermostabilité à la suite des investigations menées sur la faible efficacité potentielle du VVAI contre le virus de la grippe A(H1N1) aux É.-U., le fabricant a remplacé la souche A/California/7/2009(H1N1)pdm09 par une souche antigénique semblable (A/Bolivia/559/2013) ayant une thermostabilité supérieure pour la saison 2015-2016.

Saison grippale 2014-2015

La saison grippale 2014-2015 a été dominée par la dérive antigénique des virus A(H3N2). Deux études américaines (US Flu VE Network et ICICLE)[183, 189] et l'étude du réseau de surveillance sentinelle du R.-U.[202] ont indiqué une estimation faible à négative statistiquement non significative de l'ER du VVAI et du VAI contre tout type de virus de la grippe et le virus de la grippe A(H3N2) [à l'exception de l'étude ICICLE, qui a signalé une estimation faible, mais statistiquement significative, de l'ER du VAI contre le virus de la grippe A(H3N2)[188]]. Aucune estimation de l'ER du VVAI contre le virus de la grippe A(H1N1) n'était disponible. La prédominance de la dérive antigénique du virus de la grippe A(H3N2) a été avancée comme explication des estimations de l'ER réduite du vaccin contre le virus de la grippe A(H3N2) de manière générale; on a observé une ER supérieure du vaccin contre des virus moins fréquents apparentés au virus A(H3N2) aux États-Unis[183] ainsi qu'avec le VAI au Canada[207].

Saison grippale 2015-2016

Au cours de la saison grippale 2015-2016, caractérisée par une circulation prédominante du virus de la grippe A(H1N1), deux études américaines (DoD et ICICLE)[184, 188], les données du R.-U.[203] et une étude de cohorte menée par le National Institute for Health and Welfare de Finlande[204] ont indiqué une ER modérée et statistiquement significative du VVAI contre tout type de grippe (de 46 à 58 %) chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 17 ans. Dans l'analyse non ajustée du SPSN canadien, l'ER du VVAI contre tout type de grippe (74 %) était également statistiquement significative, mais avec de larges intervalles de confiance[197]. Toutefois, le US Flu VE Network a révélé une faible ER, non statistiquement significative, du VVAI contre tout type de grippe (3 %)[184]. Les quatre études comprenant des données sur l'ER du VVAI et du VAI (US Flu VE Network, DoD, ICICLE et l'étude finlandaise) ont indiqué des estimations ponctuelles de l'ER inférieures pour le VVAI par rapport au VAI pour tout type de grippe; cependant, seul le US Flu VE Network a montré une différence statistiquement significative (intervalles de confiance sans chevauchement) entre le VVAI et le VAI[184, 188, 204]. Dans l'analyse non ajustée, le SPSN canadien a signalé des estimations ponctuelles comparables de l'ER du VVAI (74 %) et du VAI (63 %) contre tout type de grippe, mais avec de larges intervalles de confiance qui se chevauchent[197].

Dans une analyse spécifique du virus de la grippe A(H1N1), deux des cinq études reposant sur la méthode de diagnostic du test négatif (ICICLE et SPSN canadien) ont conclu à des estimations comparables, mais non significatives sur le plan statistique, de l'ER du VVAI, soit d'environ 50 %, avec de grands intervalles de confiance[188, 197]. Deux autres études américaines fondées sur la méthode de diagnostic par test négatif (US Flu VE Network, DoD) ont indiqué des estimations d'ER du vaccin plus faibles (-21 %, 15 %) avec des intervalles de confiance chevauchant le zéro qui correspondaient davantage à une absence de vaccination[184]. Les estimations ponctuelles de l'ER du VVAI contre le virus de la grippe A(H1N1) étaient inférieures à celles du VAI dans les quatre études (ICICLE, DoD, US Flu VE Network, SPSN canadien), mais seul le US Flu VE Network a indiqué une estimation d'efficacité beaucoup plus faible pour le VVAI (intervalles de confiance ne se chevauchant pas). Les estimations de l'ER du vaccin contre le virus de la grippe A(H1N1) de l'étude du R.-

U. ne sont actuellement pas publiques. L'étude de cohorte prospective finlandaise n'a pas généré d'estimation de l'ER de sous-types précis.

L'ER du VVAI contre le virus de la grippe A(H3N2) n'a été signalée que dans une étude (DoD), qui a conclu à une estimation de l'efficacité modérée et statistiquement non significative[184].

Saison grippale 2016-2017

La taille des échantillons était insuffisante pour obtenir des estimations de l'efficacité du VVAI au cours de la saison grippale 2016-2017 caractérisée par une circulation prédominante du virus de la grippe A(H3N2) de la part du US Flu VE Network[208] ou du SPSN canadien[209].

Pour ce qui est du R.-U., les estimations provisoires ajustées de l'ER de fin de saison du VVAI chez les sujets de 2 à 17 ans ont été élevées et statistiquement significatives contre la grippe A et la grippe B combinées (IC à 65,8 et à 95 % : de 30,3 à 83,2 %), tout en restant modérément élevées et statistiquement significatives contre la grippe A(H3N2) (IC à 57,0 et à 95 % : de 7,7 à 80,0 %). L'estimation ponctuelle ajustée de l'ER a été élevée contre la grippe B (78,6 %), mais n'était pas significative (IC à 95 % : de -86.0 à 97,5 %). D'après ces estimations provisoires de fin de saison, le R.-U. a conclu que les résultats appuyaient le déploiement continu de son programme de vaccination pédiatrique[210]. Quant à la Finlande, les estimations d'ER du VVAI pour la saison grippale 2016-2017 n'ont pas encore été publiées.

Le fabricant du VVAI mène une enquête sur l'ER réduite du VVAI au cours des récentes saisons grippales dans un certain nombre d'études[211]. L'enquête examine actuellement les caractéristiques biologiques des composantes de la souche du vaccin (p. ex., liaison au récepteur cellulaire et fusion avec celui-ci, valeur d'adaptation réplicative). Les résultats préliminaires laissent penser que l'ER réduite du VVAI contre le virus de la grippe A(H1N1) peut être attribuable à une valeur d'adaptation réplicative réduite, mais l'enquête se poursuit.

Efficacité relative du vaccin

Les données sur l'efficacité relative du VVAI par rapport au VAI (le ratio du risque de grippe chez les personnes ayant reçu le VVAI par rapport à celui de personnes ayant reçu le VAI) chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 17 ans ont été fournies par le US Flu VE Network ces dernières saisons grippales (2010-2016)[182-184]. Les estimations ajustées de l'efficacité relative du VVAI et du VAI contre tout type de grippe ne révélaient pas d'écart significatif sur le plan statistique au cours des saisons grippales 2010-2011, 2011-2012 et 2012-2013[182]. Toutefois, l'efficacité relative signalée du VAI était significativement supérieure sur le plan statistique que celle du VVAI au cours des saisons grippales 2013-2014 (rapport de cotes ajusté [RCa] = 2,88) et 2015-2016 (RCa = 2,63)[182, 184]. Aucune estimation n'était disponible pour la saison 2014-2015.

Dans le cadre de l'examen de l'efficacité relative du VVAI par rapport au VAI par sous-type de grippe, l'analyse des données du US Flu VE Network a révélé que le VAI fournit une protection significativement supérieure sur le plan statistique contre le virus de la grippe A(H1N1) au cours des saisons grippales combinées ou caractérisées par une circulation prédominante du virus de la grippe A(H1N1) de 2010-2011 (RCa = 5,53), de 2013-2014 (RCa = 2,65) et de 2015-2016 (RCa = 3,67)[182, 184]. À l'opposé, on n'a observé aucun écart significatif sur le plan statistique entre l'efficacité relative du VVAI et celle du VAI contre le virus de la grippe A(H3N2) au cours des saisons grippales combinées ou caractérisées par

une circulation prédominante du virus de la grippe A(H3N2) de 2010-2011, 2011-2012 ou 2012-2013[182] ou contre la grippe B au cours des saisons grippales 2010-2011, 2012-2013 ou 2015-2016[182, 184]. Aucune estimation de l'efficacité relative par sous-type de grippe n'était disponible pour la saison grippale 2014-2015 de non-concordance du vaccin contre le virus de la grippe A(H3N2).

Bien qu'avec une taille d'échantillon également limitée, un essai clinique randomisé par grappes canadien mené auprès d'enfants et adolescents durant la saison grippale 2013-2014 a conclu à un meilleur résultat du VVAI par rapport au VAI[198]. Un essai clinique randomisé par grappes canadien mené auprès d'enfants huttériens a permis de comparer le VVAI trivalent au VAI pendant trois saisons grippales (de 2012-2013 à 2014-2015). Cet essai n'a révélé aucune différence significative sur le plan statistique de la protection fournie par les deux vaccins contre tout type de virus de la grippe au cours de chacune des trois saisons, ni aucune différence significative sur le plan statistique de la protection fournie contre les souches prédominantes du virus grippal en circulation au cours de chacune de ces saisons[199].

Adultes

Une recherche documentaire menée au début de 2016 a permis de déterminer trois études portant sur l'ER du VVAI chez les adultes, publiées depuis la revue de la littérature effectuée par le CCNI en 2011[212]. Ces trois études ont permis de mesurer l'ER relative du VVAI comparativement à celle du VTI chez les adultes (âgés de 17 à 49 ans) membres de l'armée américaine en service. La revue de la littérature effectuée en 2011 a permis de déterminer quatre ECR portant sur l'efficacité potentielle du VVAI par rapport à celle du VTI, ainsi qu'un qui permettait de comparer le VVAI et le VTI au placebo, chez des adultes en santé de la collectivité (la majorité d'entre eux âgés de 18 à 49 ans, ainsi qu'une étude comprenant des sujets dont l'âge pouvait atteindre 65 ans). La plupart de ces études ont révélé que le VVAI et le VTI présentaient une efficacité potentielle et réelle semblables ou que le VTI présentait une efficacité supérieure[212]. Étant donné le petit nombre d'études comprenant des participants adultes, on ignore les facteurs qui influent sur l'efficacité potentielle et réelle relatives du VVAI comparativement au VTI. Toutefois, le VVAI peut être plus efficace lorsque l'exposition à vie aux virus de la grippe et la vaccination antigrippale sont minimes, soit lorsque l'immunité préexistante est moindre. Pour plus de renseignements sur les motifs justifiant l'utilisation du VVAI, voir la section V.

Conclusions et recommandations

Après une étude approfondie des données disponibles sur l'ER au cours des dernières saisons grippales, le CCNI conclut que les données probantes actuelles confirment que le VVAI confère une protection contre la grippe comparable à celle que procure le VAI dans divers autres pays. Les résultats d'études antérieures et l'expérience clinique indiquent également que le VVAI est un vaccin sûr. Toutefois, les données probantes actuelles ne justifient pas une recommandation de l'utilisation *préférentielle* du VVAI chez les enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans. Les données de l'étude d'observation examinées mettent en évidence le défi d'interpréter l'efficacité du VVAI et du VAI lorsque les estimations ponctuelles par sous-type de grippe sont calculées en fonction d'échantillons de petite taille associés à de grands intervalles de confiance.

Les raisons expliquant la discordance, selon les études, entre les estimations de l'ER en 2015-2016 sont inconnues à l'heure actuelle, mais cette discordance pourrait s'expliquer par des mécanismes biologiques, des problèmes méthodologiques, ou les deux; par exemple, des

biais dans la conception des études d'observation et des facteurs statistiques (taille des échantillons) limitant la précision des estimations de l'ER. La faible ER du VVAI contre le virus de la grippe A(H1N1) révélée dans certaines études pourrait s'expliquer par un changement du profil sérologique de la population après la pandémie de grippe A(H1N1), par des niveaux plus élevés d'interférences avec la réplication du virus produites par un anticorps préexistant dans la population, par une éventuelle interférence concurrentielle avec la réplication virale de virus vivants du vaccin quadrivalent et par le résultat sous-optimal du nouveau composant du VVAI A/Bolivia/559/2013(H1N1) pour des raisons qui n'ont pas encore été déterminées.

Étant donné ces lacunes en matière de connaissances scientifiques, le CCNI encourage vivement la recherche multidisciplinaire (p. ex., épidémiologique, immunologique et virologique) dans ce domaine. Le CCNI recommande également fortement qu'un nombre suffisant de ressources soient consacrées à l'approfondissement des recherches sur la grippe et à l'amélioration des systèmes de surveillance sentinelle au Canada afin d'améliorer l'évaluation de l'efficacité potentielle et réelle des vaccins antigrippaux et de disposer des meilleures données probantes possible pour les programmes de vaccination contre la grippe et les recommandations en la matière au Canada.

Immunogénicité

Le VVAI (FluMist[MD] Quadrivalent), qui est administré par VI, produirait une réponse immunitaire qui imite celle induite par l'infection naturelle par des virus de type sauvage, produisant une immunité à la fois muqueuse et générale. Les anticorps muqueux locaux protègent les voies respiratoires supérieures et peuvent jouer un rôle plus important dans la protection que les anticorps sériques.

Des études ont montré que la réponse anticorps mesurée par l'épreuve d'IH après l'administration du VVAI trivalent était prédicteur d'une protection. Toutefois, des études sur l'efficacité potentielle ont quand même indiqué une protection malgré l'absence d'une réponse immunitaire importante[212]. Dans ces études, chez les enfants, l'immunogénicité du VVAI s'est révélée égale, voire supérieure, à celle du VTI pour les trois souches du virus tandis que, chez les adultes, le VTI a généralement conféré une protection plus grande que le VVAI. Les taux de séroconversion au VVAI ont également été plus élevés chez les sujets initialement séronégatifs que chez ceux qui étaient séropositifs au départ, et ce, tant chez les enfants que chez les adultes, car l'immunité préexistante peut nuire à la réponse à un vaccin vivant. Pour de plus amples renseignements sur l'immunogénicité du VVAI, consultez la déclaration suivante du CCNI : Recommandations relatives à l'utilisation du vaccin antigrippal vivant atténué (FluMist[MD]) : Déclaration complémentaire sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012.

La préparation quadrivalente du VVAI s'est révélée non inférieure à la préparation trivalente sur le plan de l'immunogénicité, tant chez les enfants que chez les adultes. Les enfants ayant reçu le vaccin quadrivalent ont présenté une meilleure réponse immunitaire contre la souche B, qui n'est présente que dans le vaccin quadrivalent[213-215].

Innocuité

Les effets secondaires qu'éprouvent le plus souvent les personnes ayant reçu le VVAI trivalent sont la congestion nasale et l'écoulement nasal, lesquels sont également attendus avec la préparation quadrivalente. Dans une vaste étude sur l'efficacité potentielle du VVAI, ce n'est que dans le groupe des enfants de moins de 24 mois que la respiration sifflante a été

plus fréquente après le VVAI trivalent qu'après le VTI[212]. On s'attend à ce que ce résultat soit le même chez les receveurs du VVAI quadrivalent.

Les études portant sur la préparation trivalente de FluMist[MD] ont montré que le virus vaccinal peut être récupéré par écouvillonnage nasal chez les enfants et les adultes après l'immunisation (excrétion du virus). La fréquence de l'excrétion diminue avec l'âge et le temps écoulé depuis la vaccination. L'excrétion virale est généralement inférieure aux niveaux requis pour transmettre l'infection, bien qu'on ait observé de rares cas de transmission de virus vaccinaux excrétés d'une personne vaccinée à une autre non vaccinée. Pour de plus amples renseignements sur l'immunogénicité du VVAI, consultez la déclaration suivante du CCNI : Recommandations relatives à l'utilisation du vaccin antigrippal vivant atténué (FluMist[MD]) : Déclaration complémentaire sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012.

ADMINISTRATION CONCOMITANTE D'AUTRES VACCINS

Le CCNI a examiné le risque d'interférence immunitaire lorsque les vaccins vivants sont administrés de façon séquentielle au cours d'une courte période (moins de quatre semaines). Lorsque deux vaccins vivants à administration parentérale doivent être administrés, le CCNI recommande généralement de le faire le même jour ou sinon à au moins quatre semaines d'intervalle[216]. Cette décision est grandement fondée sur une seule étude, réalisée en 1965, qui a démontré la présence d'une interférence immunitaire entre le vaccin contre la variole et le vaccin contre la rougeole, administrés à 9 à 15 jours d'intervalle. Les études subséquentes ont montré des résultats contradictoires relativement à l'interférence entre les vaccins vivants[217-220].

Une recherche documentaire a été effectuée afin d'extraire des données cliniques sur l'interférence immunitaire entre le VVAI et d'autres vaccins vivants atténués (par voie orale ou par voie parentérale), administrés à moins de quatre semaines d'intervalle. Aucune étude n'a été trouvée. Trois études comprenaient des données sur l'administration concomitante du VVAI avec le vaccin ROR, le vaccin contre la varicelle et les vaccins antipoliomyélitiques oraux[8-10]. Bien que les effets sur l'efficacité potentielle du vaccin n'aient pas été évalués, aucune de ces études n'a révélé d'interférence immunitaire cliniquement significative. Une étude a signalé une diminution statistiquement, mais non cliniquement, significative des taux de séroréaction à l'antigène rubéoleux.

En théorie, l'administration séquentielle de deux vaccins vivants à moins de quatre semaines d'intervalle pourrait réduire l'efficacité potentielle du second vaccin. Les mécanismes immunitaires possibles comprennent : (i) les effets inhibiteurs et immunomodulateurs de cytokines produites localement et au niveau systémique agissant sur la réponse des cellules B et T et la réplication virale; (ii) l'immunosuppression induite par certains virus (comme la rougeole); et (iii) l'interférence virale directe résultant de la concurrence pour le même créneau. Les vaccins par voie mucosale peuvent entraîner moins d'effets que les vaccins à administration parentérale, et vice versa. La réponse immunitaire à un vaccin mucosal peut être compartimentée et limitée à la muqueuse, tandis que les effets d'un vaccin parentéral sont généraux. Il est probable qu'une certaine interaction entre les compartiments général et mucosal ait lieu, cependant, l'étendue de cette interaction demeure inconnue.

Étant donné le manque de données sur l'interférence immunitaire, selon les experts, le CCNI recommande que le VVAI soit administré en même temps que d'autres vaccins vivants atténués ou des vaccins inactivés, ou en tout temps avant ou après l'administration de ces

vaccins. Le CCNI reconnaît que certains vaccinateurs peuvent choisir d'administrer le VVAI et les autres vaccins vivants simultanément ou à au moins quatre semaines d'intervalle, afin d'éviter toute possibilité d'interférence immunitaire. Il est également possible d'administrer un VAI (VTI ou VAQ).

La recherche sur l'immunogénicité et l'efficacité potentielle suivant l'administration concomitante et non concomitante du VVAI et de vaccins vivants parentéraux est encouragée, et ce, afin de déterminer le moment d'administration optimal du vaccin.

AUTRES CONSIDÉRATIONS CONCERNANT L'INNOCUITÉ DU VACCIN

Le vaccin antigrippal est sûr et bien toléré. Les contre-indications, les précautions et les effets indésirables les plus fréquents sont décrits à la section II. Pour plus de renseignements à propos des personnes allergiques aux œufs et du SGB, voir la section qui suit.

Personnes allergiques aux œufs

Après une étude approfondie, le CCNI a conclu que les personnes allergiques aux œufs pouvaient recevoir une dose complète de tout produit vaccinal approprié contre la grippe sans avoir à subir au préalable un test cutané, qu'elles aient ou non déjà eu une réaction allergique grave aux œufs, et sans avoir à tenir compte de considérations particulières, notamment quant au lieu de vaccination. Le CCNI a formulé la recommandation que l'allergie aux œufs n'était plus une contre-indication à l'immunisation contre la grippe pour la première fois en 2011 en réaction aux études portant sur le VTI. Sur la base d'opinions d'experts fondées sur le principe que les pratiques de fabrication du VAQ sont similaires à celles du VTI et sur les renseignements au sujet de la teneur en albumine d'œuf des vaccins actuels, des recommandations semblables ont été faites pour le VAQ et le VVAI. Le délai d'attente après la vaccination est tel qu'il est recommandé dans le Guide canadien d'immunisation. Comme pour l'administration de tout vaccin, les vaccinateurs devraient disposer de l'équipement, des connaissances et des compétences nécessaires pour intervenir en cas d'urgence liée à la vaccination.

Les données qui appuient la recommandation pour le VTI sont tirées de DesRoches *et al.*[221] et de Greenhawt *et al.*[222]. DesRoches *et al.* ont mené deux études, soit une étude de cohorte prospective (durant les saisons grippales 2010-2011 et 2011-2012) dans cinq hôpitaux canadiens et une étude de cohorte rétrospective (saisons grippales 2007-2008, 2008-2009 et 2009-2010) dans un hôpital canadien. Ces études ont notamment porté sur des patients allergiques aux œufs, y compris des personnes atteintes d'une allergie grave définie par la manifestation d'une réaction anaphylactique ou de symptômes cardiorespiratoires après l'ingestion d'œufs. Pour ces deux études, les patients ont été examinés immédiatement avant la vaccination par Fluviral[MD] et ils ont été gardés en observation pendant 60 minutes avant d'être réexaminés. Durant les cinq saisons grippales à l'étude, 457 doses du VTI contre la grippe saisonnière ont été administrées à 367 patients allergiques aux œufs, dont 132 (153 doses) avaient des antécédents d'allergie grave aux œufs. Quatre patients ont manifesté des symptômes bénins de type allergique après avoir reçu un vaccin contre la grippe (un cas d'urticaire, deux cas de vomissements et un cas d'eczéma), mais aucun n'a manifesté d'effets indésirables après avoir reçu le vaccin alors recommandé. Bien que 13 patients aient présenté de légers symptômes de type allergique dans les 24 heures suivant la vaccination, aucun des 367 patients n'a fait de réaction anaphylactique.

DesRoches *et al.* ont également fait un examen de la documentation sur les patients allergiques aux œufs qui avaient été vaccinés au moyen du VTI. Ils ont recensé au total 26 études, représentant 4 729 doses de vaccin antigrippal administré à 4 172 patients allergiques aux œufs, dont 513 qui présentaient une allergie grave. Aucun des 4 172 patients n'a fait de réaction anaphylactique après avoir reçu le vaccin contre la grippe. En ce qui a trait aux 597 doses administrées aux 513 patients ayant des antécédents de réaction allergique grave aux œufs, l'IC à 95 % du risque d'anaphylaxie a été de 0 à 0,62 %[221]. Greenhawt *et al.*, utilisant comme critères d'inclusion des antécédents de réaction grave, dont l'anaphylaxie, après l'ingestion d'œufs, ainsi qu'un test cutané positif ou des données indiquant la présence d'anticorps IgE sériques spécifiques dirigés contre les œufs, ont mené une étude multicentrique en deux phases. La phase I a consisté en un essai prospectif randomisé en double insu contre placebo sur l'administration du VTI à des enfants allergiques aux œufs selon une démarche en deux étapes : le groupe A a reçu une première dose de 0,1 mL du vaccin antigrippal, qui a été suivie du reste de la dose indiquée selon l'âge si le sujet ne présentait aucune réaction après 30 minutes. Quant au groupe B, il a d'abord reçu une injection de sérum physiologique qui a été suivie, s'il n'y avait aucune réaction après 30 minutes, de la dose complète du vaccin indiquée selon l'âge. La phase II a consisté en une analyse rétrospective comparant l'administration du VTI en doses uniques et fractionnées chez des sujets admissibles ayant refusé de participer à l'ECR. Aucun des participants à ces deux phases n'a eu de réaction allergique après avoir reçu le VTI[222].

L'innocuité des VVAI chez les personnes allergiques aux œufs a été étudiée chez plus de 1 100 enfants et adolescents (âgés de 2 à 18 ans) au R.-U. et au Canada. Deux études de cohorte prospectives menées par Turner *et al.*[223, 224] au R.-U. ont recruté des personnes allergiques aux œufs, y compris celles ayant des antécédents d'anaphylaxie aux œufs ou des antécédents d'asthme grave, mais stable, au sein de plusieurs centres d'allergie en milieu hospitalier. Dans ces deux études, on a adopté comme critères d'exclusion des antécédents de ventilation invasive pour une réaction anaphylactique aux œufs (mais aucun enfant n'en a été exclu), ainsi que des antécédents d'asthme grave et instable. Une étude (n = 779) a utilisé un VVAI quadrivalent ayant un taux détectable d'ovalbumine résiduelle (supérieur à 0,3 ng/mL), et l'autre (n = 282) a utilisé un LAIV trivalent ayant un taux indétectable d'ovalbumine résiduelle (inférieur à 0,3 ng/mL). Dans les deux études, aucune réaction systémique n'a été signalée dans l'heure ou dans les 72 heures suivant la vaccination. Moins de 10 participants dans chaque étude ont présenté des ESSI d'origine possiblement allergique pendant la période d'observation post-vaccination d'une heure; les réactions ont été peu sévères et spontanément résolutives, et se sont produites dans les 30 minutes suivant la vaccination. Lorsque l'on s'intéresse aux symptômes retardés, 221 participants qui ont reçu un VVAI quadrivalent ont signalé des événements potentiellement liés au vaccin. Soixante-deux de ces personnes ont signalé des symptômes touchant les voies respiratoires inférieures, dont 29 une respiration sifflante. Parmi ceux qui ont reçu un VVAI trivalent, 91 enfants ont signalé un événement retardé; 26 ont présenté des symptômes touchant les voies respiratoires inférieures, dont 13 une respiration sifflante. Aucun effet indésirable grave attribuable au VVAI n'a été signalé.

Dans l'étude canadienne de Des Roches *et al.*[225], des personnes avec et sans allergie aux œufs (n = 68 et n = 55, respectivement) ont été recrutées pour recevoir un VVAI trivalent (moins de 0,24 µg d'ovalbumine/dose) pour évaluer l'incidence de l'anaphylaxie une heure et 24 heures après la vaccination. Sur les 68 participants allergiques aux œufs, 40 avaient un asthme léger, et 52 avaient déjà reçu le VTI. Aucune réaction allergique n'a été signalée après une heure, et sept patients ont signalé des ESSI non spécifiques après 24 heures, mais aucun n'évoquait une réaction allergique.

Les données de sécurité post-homologation disponibles au Canada proviennent de deux sources : les déclarations des fabricants et d'autres entités à Santé Canada, ainsi que la déclaration spontanée par les autorités sanitaires locales, provinciales et territoriales à l'ASPC[226, 227]. Les déclarations reçues par l'ASPC sont enregistrées dans le SCSESSI. Ces déclarations décrivent les effets indésirables survenus après la vaccination, et bien que le système n'ait pas été conçu pour déterminer si la vaccination a provoqué l'événement, cela peut permettre de repérer les signes ou les tendances qui nécessitent une enquête plus approfondie.

Un total de 131 déclarations d'événements indésirables chez des sujets vaccinés contre la grippe qui présentent des antécédents d'allergie aux œufs ont été signalées dans le SCSESSI entre janvier 1997 et janvier 2016.

L'analyse des données du SCSESSI montre que, dans l'ensemble, l'étude de série de cas de sujets avec et sans antécédents médicaux d'allergie aux œufs confirmée ou possible a montré des proportions similaires (environ 30 %) de déclarations spontanées de réactions anaphylactiques, allergiques ou de type allergique (y compris le SOR) après réception d'un vaccin antigrippal. Ainsi, la déclaration d'antécédents médicaux d'allergie aux œufs ne semble pas être associée à une plus grande proportion de déclarations spontanées d'effets indésirables anaphylactiques, allergiques ou de type allergique après la vaccination contre la grippe. Il n'y a eu aucun changement significatif dans le nombre de ces déclarations depuis le changement de recommandation du CCNI portant sur la vaccination avec un vaccin antigrippal inactivé chez les personnes allergiques aux œufs en 2011.

Après un examen minutieux de ces études publiées récemment, et compte tenu du fait que la préparation du VVAI homologué au Canada contient une faible quantité d'ovalbumine (moins de 0,24 µg/dose) [communication d'AstraZeneca], qui est comparable aux quantités que renferment les vaccins antigrippaux inactivés homologués au Canada, le CCNI conclut que les personnes allergiques aux œufs peuvent aussi être vaccinées contre la grippe en utilisant la dose complète de VVAI sans effectuer au préalable de test cutané au vaccin et dans tous les milieux où les vaccins sont administrés régulièrement. Le VVAI semble également être bien toléré chez les personnes ayant des antécédents d'asthme stable ou de respiration sifflante récurrente; cependant, il reste contre-indiqué chez les sujets atteints d'asthme grave (c.-à-d. ceux qui reçoivent actuellement une glucocorticothérapie par voie orale ou de fortes doses de glucocorticoïdes par inhalation ou qui présentent une respiration sifflante active) ou ceux ayant une respiration sifflante qui a nécessité une intervention médicale au cours des sept jours précédant la date prévue d'immunisation (pour plus de précisions, voir la rubrique Contre-indications et précautions de la section II).

Syndrome de Guillain-Barré

En se basant sur une revue d'études menées entre 1976 et 2005, l'Institute of Medicine des É.-U. a conclu que le vaccin de 1976 contre la grippe porcine avait été associé à un risque accru de SGB. Les données n'étaient toutefois pas suffisantes pour confirmer ou infirmer l'existence d'une relation causale entre le SGB chez les adultes et la vaccination contre la grippe saisonnière[228].

Des études récentes semblent indiquer que le risque absolu de présenter un SGB durant la période qui suit la vaccination contre la grippe saisonnière et contre la grippe A(H1N1)pdm09 est d'environ un cas de plus pour 1 million de vaccins[229, 230], ce qui se compare aux résultats de l'étude menée par Kwong *et al.* en 2013[231]. Cette étude autocontrôlée, qui a examiné le

risque de SGB après avoir reçu le vaccin contre la grippe saisonnière et après une consultation médicale pour l'infection grippale (variable substitutive pour la grippe), a révélé que les risques attribuables étaient de 1,03 admission relativement au SGB pour un million de vaccinations, comparativement à 17,2 admissions relativement au SGB pour un million de consultations médicales donnant lieu à un code de diagnostic associé à la grippe. Ces observations montrent que la vaccination antigrippale et l'infection grippale sont toutes deux associées à un faible risque attribuable de SGB, le risque associé à l'infection grippale étant toutefois supérieur à celui associé à la vaccination. Kwong a par ailleurs constaté que le risque maximal de SGB s'observait durant les semaines 2 à 4 suivant la vaccination, alors que pour une infection grippale, le risque était maximal durant la première semaine suivant une consultation médicale et diminuait ensuite, mais demeurait significativement élevé jusqu'à quatre semaines. Le risque de SGB associé à la vaccination antigrippale doit être soupesé en regard du risque de SGB associé à l'infection grippale proprement dite et de tous les autres avantages de la vaccination[232-235].

Voir la rubrique *Contre-indications et précautions* de la section II pour de plus amples renseignements.

V. CHOIX DU VACCIN

Étant donné la récente disponibilité de plusieurs nouveaux vaccins, dont certains sont conçus pour améliorer l'immunogénicité chez des groupes d'âge précis, le choix d'un vaccin n'est plus chose simple. Le **Tableau 2** de la section II résume les recommandations du CCNI concernant les vaccins contre la grippe qui s'offrent actuellement pour certains groupes d'âge et groupes à risque. Des précisions supplémentaires sur ces recommandations ainsi qu'une brève justification pour chacune d'elles sont énoncées ici. De plus amples détails sur la préparation trivalente FluMist[MD], Fluzone[MD] Haute dose, Fluad[MD] et Fluad Pédiatrique[MC] se trouvent dans les déclarations supplémentaires du CCNI portant sur chacun de ces produits[150, 212, 236, 237]. Vous trouverez de plus amples renseignements sur les vaccins antigrippaux quadrivalents dans la Déclaration sur la vaccination antigrippale pour 2014-2015 et dans l'examen de la documentation sur les vaccins antigrippaux quadrivalents.

CONSIDÉRATIONS PÉDIATRIQUES

Il est recommandé d'administrer deux doses aux enfants âgés de moins de 9 ans qui reçoivent le vaccin contre la grippe saisonnière pour la première fois afin d'assurer leur protection[238-240]. Plusieurs chercheurs ont examiné la question pour savoir s'il faut administrer ces deux doses initiales au cours de la même saison[68, 69, 241]. Englund *et al.* ont fait état de taux d'immunogénicité comparables chez les enfants âgés de 6 à 23 mois, qu'ils aient reçu les deux doses au cours de la même saison ou de deux saisons consécutives, lorsque les souches incluses dans le vaccin étaient les mêmes, ou pratiquement les mêmes, d'une année à l'autre[68, 69]. Les taux de séroprotection contre la composante B ont toutefois été considérablement réduits durant la deuxième saison, lorsque la lignée B avait été sensiblement modifiée, ce qui laisse croire que des changements importants dans la lignée B réduisent les avantages de la stimulation par la vaccination précédente[67, 69]. La question de l'efficacité de la primovaccination-rappel lorsque la lignée du virus B subit des modifications majeures d'une saison à l'autre devra donc faire l'objet d'études plus approfondies[242]. Comme il est moins probable que les enfants âgés de 6 à 23 mois aient déjà été sensibilisés au virus de la grippe, il est bon de s'assurer que les deux doses du vaccin ont été effectivement administrées aux enfants de ce groupe d'âge qui n'ont jamais été vaccinés.

Des données publiées et inédites semblent indiquer une amélioration modérée de la réponse immunitaire chez les nourrissons, sans qu'il y ait augmentation de la réactogénicité, après l'administration de doses complètes (0,5 mL) de VAI sans adjuvant[6, 7]. Cette amélioration modérée de la réponse anticorps, sans augmentation de la réactogénicité, est la raison qui justifie l'administration d'une dose complète du vaccin inactivé sans adjuvant chez les sujets de tous âges. Pour plus de renseignements, voir la Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012.

Au moment de choisir un produit vaccinal pour ce groupe d'âge pédiatrique, il est important de tenir compte de ce qui suit :

- Le fardeau de la grippe de type B dans la population pédiatrique prise en charge;
- Le potentiel de non-concordance entre la souche prédominante du virus grippal B en circulation et la souche du vaccin, compte tenu des tendances historiques;
- L'efficacité, l'immunogénicité et le profil d'innocuité du vaccin.

Compte tenu de la disponibilité du VAQ, il importe d'évaluer le fardeau de la grippe de type B afin de prendre en considération l'effet de la protection conférée par un vaccin contenant les deux souches de lignée B. Selon les données de surveillance canadienne de 2001-2002 à 2012-2013, les souches de la grippe B représentaient 17 % des cas de grippe confirmés en laboratoire. Auparavant, en prévision de l'entrée du VAQ sur le marché canadien, le CCNI avait évalué que le fardeau de la grippe B était plus élevé chez les personnes de moins de 20 ans. Les enfants âgés de moins de 24 mois représentent environ 2 % de la population canadienne[243]. Selon des données de laboratoire fondées sur des cas de 2001 à 2012, les enfants âgés de 0 à 23 mois ont représenté en moyenne (à l'exception de 2009) 10,8 % des cas de grippe de type B signalés (taux : de 8,3 à 13,7 %). Parmi les cas graves (p. ex., hospitalisation, admission à l'unité de soins intensifs et décès), le virus grippal B a été confirmé chez 15,1 à 58,2 % d'hospitalisations pédiatriques associées à la grippe (enfants âgés de 16 ans et moins), qui ont été signalées par le réseau IMPACT entre 2004-2005 et 2012-2013 (excluant la saison pandémique 2009-2010). Dans l'ensemble, la proportion d'hospitalisations attribuables au virus grippal B – par rapport à toutes les hospitalisations causées par la grippe – a été comparable à la proportion des cas de grippe de type B – par rapport à toutes les infections grippales – détectés dans la population générale pendant la même période. Pour des renseignements supplémentaires, voir la Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2014-2015.

Dans l'examen documentaire sur les vaccins antigrippaux quadrivalents du CCNI, un examen des antigènes de la lignée B inclus dans les vaccins canadiens contre la grippe et des souches en circulation chaque saison indique une concordance pour cinq des douze saisons de 2001-2002 à 2012-2013, une concordance moyenne (environ 50 % de chaque lignée) dans une saison, ainsi qu'une non-concordance dans les six autres saisons de la grippe (au moins 70 % de souches B caractérisées étaient de la lignée opposée à l'antigène du vaccin de cette saison). Il est important de noter que le VAQ protège contre deux des souches du virus grippal B qui pourrait circuler, et non contre une seule.

Enfants âgés de 6 à 23 mois

Il y a trois types de vaccins autorisés pour ce groupe d'âge : le VTI, le VAQ et le VTI avec adjuvant.

Choix de produit vaccinal pour enfants âgés de 6 à 23 mois

Pour les enfants âgés de 6 à 23 mois, le CCNI recommande, compte tenu du fardeau présenté par le virus grippal B, d'utiliser le VAQ. Si le VAQ n'est pas offert, le VTI, avec ou sans adjuvant, doit être utilisé.

Le CCNI a passé en revue les données probantes disponibles sur Fluad Pédiatrique[MC] et a conclu qu'il peut être utilisé chez les enfants âgés de 6 à 23 mois si le VAQ n'est pas disponible (recommandation du CCNI de catégorie B). Les données actuelles sur l'efficacité du VTI avec adjuvant par rapport à celle du VTI sans adjuvant ou du VAQ sans adjuvant sont insuffisantes pour déterminer l'avantage clinique relatif du VTI avec adjuvant.

Voir la section IV, Préparations offertes au Canada, pour de plus amples renseignements sur les VTI avec adjuvant.

Enfants âgés de 2 à 17 ans

Il y a trois types de vaccins autorisés pour ce groupe d'âge : le VTI, le VAQ et le VVAI.

Choix de produit vaccinal pour enfants âgés de 2 à 17 ans

Chez les enfants qui ne présentent pas de contre-indications, les vaccins antigrippaux suivants peuvent être utilisés : VVAI quadrivalent, VAI ou VTI. Les données probantes actuelles ne justifient pas une recommandation de l'utilisation *préférentielle* du VVAI chez les enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans.

Compte tenu du fardeau du virus de la grippe B chez les enfants et du potentiel de non-concordance entre la souche prédominante du virus de la grippe B en circulation et la souche d'un vaccin trivalent, le CCNI continue à recommander qu'un vaccin quadrivalent contre la grippe soit utilisé chez les enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans. En l'absence de vaccin quadrivalent, il faut utiliser le VTI.

Enfants immunodéprimés

Compte tenu du fardeau présenté par le virus grippal B chez les enfants, le VAQ devrait être utilisé. Si le VAQ n'est pas offert, le VTI devrait être utilisé.

Le CCNI déconseille l'administration du VVAI aux personnes immunodéprimées (Recommandation du CCNI de catégorie D). Les vaccins vivants sont généralement contre-indiqués chez les personnes immunodéprimées, à quelques exceptions près. Le CCNI conclut que les données probantes, notamment sur l'innocuité et l'ER du VVAI chez les personnes immunodéprimées, sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de ce vaccin chez ces sujets. La préparation trivalente du VVAI a été administrée à quelque 170 enfants et adultes présentant une immunodépression légère à modérée attribuable à une infection au VIH, ainsi qu'à dix enfants qui présentaient une immunodépression légère à modérée en raison d'un cancer[204]. Bien que ces études de faible envergure indiquent un profil d'innocuité comparable à celui observé chez les personnes en santé, le CCNI conclut, sur la base d'opinions d'experts, que l'usage du VVAI est contre-indiqué dans ce groupe de la population.

Enfants asthmatiques

Le CCNI recommande l'utilisation du VVAI, du VAQ ou du VTI chez les enfants de 24 mois et plus qui sont atteints d'une forme d'asthme non grave et stable. (Recommandation du CCNI de catégorie B).

Le VVAI ne devrait pas être administré aux sujets atteints d'asthme grave (c.-à-d. ceux qui reçoivent actuellement une glucocorticothérapie orale ou des doses élevées de glucocorticoïdes en inhalation ou qui présentent une respiration sifflante active) ni à ceux ayant une respiration sifflante qui a nécessité une intervention médicale au cours des sept jours précédant la date prévue de vaccination.

Une étude sur le VVAI trivalent a révélé que le taux de respiration sifflante chez les enfants âgés de 6 à 23 mois avait été plus élevé avec le VVAI qu'avec le VTI[244]. Des essais cliniques au cours desquels le VVAI a été administré à des enfants âgés de deux ans et plus et à des adolescents asthmatiques n'ont révélé aucune différence significative entre le VVAI et le VTI, quant à l'exacerbation de l'asthme après la vaccination. De plus, plusieurs études ont démontré que le VVAI trivalent est bien toléré par les asthmatiques et que l'efficacité potentielle relative de ce vaccin est supérieure à celle du VTI, qu'il y ait concordance ou non entre les souches[179]. L'examen fait par le CCNI des données probantes actuelles sur l'administration du VVAI aux enfants de deux ans et plus, qui sont asthmatiques et qui ont une respiration sifflante, appuie l'utilisation de ce vaccin chez les sujets atteints d'asthme stable et

non grave; le CCNI déconseille toutefois l'administration du VVAI aux personnes atteintes d'asthme grave ou à celles qui ont présenté une respiration sifflante ayant nécessité une intervention médicale au cours des sept derniers jours ou qui présentent actuellement une respiration sifflante. Dans de telles situations, compte tenu du fardeau présenté par le virus grippal B chez les enfants, le VAQ devrait être utilisé. Si le VAQ n'est pas offert, le VTI devrait être utilisé.

Enfants atteints d'affections chroniques

Le CCNI recommande l'utilisation du VVAI, du VAQ ou du VTI chez les enfants âgés de 24 mois et plus qui sont atteints d'affections chroniques. (Recommandation du CCNI de catégorie B).

Le VVAI ne devrait pas être administré aux sujets immunodéprimés ou atteints d'asthme grave (c.-à-d. ceux qui reçoivent actuellement une glucocorticothérapie orale ou des doses élevées de glucocorticoïdes en inhalation ou qui présentent une respiration sifflante active) ni à ceux ayant une respiration sifflante qui a nécessité une intervention médicale au cours des sept jours précédant la vaccination.

Si un vaccin inactivé est utilisé, compte tenu du fardeau présenté par le virus grippal B chez les enfants, le VAQ devrait être utilisé. Si le VAQ n'est pas offert, le VTI devrait être utilisé.

Le nombre d'études sur l'immunogénicité et l'efficacité potentielle du vaccin chez cette population est limité. D'après les examens réalisés par des experts, le VVAI devrait être aussi immunogène et efficace chez les enfants immunocompétents atteints d'affections chroniques que chez les enfants en bonne santé.

Une étude canadienne menée par Boikos *et al.* durant la saison 2012-2013 a suivi une cohorte de 168 participants âgés de 2 à 18 ans atteints de fibrose kystique pendant 56 jours après l'administration du VVAI trivalent, afin d'évaluer l'innocuité du VVAI chez cette population[245]. Les sujets étaient exclus s'ils utilisaient des corticostéroïdes à action générale, étaient considérés comme immunodéprimés, ou s'ils avaient des polypes nasaux ou une rhinorrhée considérés comme suffisamment significatifs (par le vaccinateur) pour empêcher le VVAI d'atteindre la muqueuse nasale. Dans l'ensemble, le VVAI a été bien toléré par les participants à l'étude. La comparaison de la période à risque (0 à 28 jours après l'administration du VVAI) avec la période de non-risque (29 à 56 jours après l'administration du VVAI) n'a révélé aucune augmentation significative du taux de détériorations respiratoires incidentes (ratio des taux d'incidence [RTI] : 0,72 [IC à 95 % : 0,11 à 4,27]) ou d'hospitalisations toutes causes confondues (RTI : 1,16 [IC à 95 % : 0,30 à 4,81]). Au moins un effet indésirable sollicité survenant au cours de la première semaine suivant la vaccination a été signalé chez 64 % des participants. Les symptômes les plus fréquemment signalés comprenaient : fièvre, écoulement nasal, congestion nasale, céphalées et fatigue. Treize cas de respiration sifflante ont été signalés (RTI : 4,33 [IC à 95 % : 1,26 à 14,93]), l'incidence la plus forte se produisant le jour de la vaccination. Parmi les 15 participants ayant signalé une rougeur aux deux yeux, 13 l'ont fait au cours des trois premiers jours suivant la vaccination; de même, tous les signalements d'œdème facial (n = 10) ont eu lieu au cours de la même période. La plupart de ces symptômes sont survenus dans les 24 heures suivant la vaccination et étaient compatibles avec un SOR.

La fibrose kystique est considérée comme un trouble hyper-inflammatoire; les enfants atteints de fibrose kystique, à moins d'être traités par des médicaments immunosuppresseurs, tels

des corticostéroïdes à action générale à long terme, ne sont pas considérés comme des sujets immunodéprimés, c'est pourquoi ils peuvent recevoir le VVAI. Les conclusions de l'étude de Boikos *et al.* nous rassurent quant au fait que le VVAI est sans danger chez cette population[245].

Pour de plus amples renseignements sur ces recommandations, voir la déclaration suivante du CCNI : Recommandations relatives à l'utilisation du vaccin antigrippal vivant atténué (FluMist[MD]) : Déclaration complémentaire sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012.

ADULTES

Adultes âgés de 18 à 59 ans

Il y a maintenant sur le marché trois types de vaccins pour les adultes âgés de 18 à 59 ans : le VTI, le VAQ et le VVAI. Pour les adultes en bonne santé de ce groupe d'âge, le CCNI considère que l'un ou l'autre des trois types de vaccin constitue un choix acceptable (à moins de contre-indications).

En ce qui concerne les adultes de ce groupe d'âge atteints de maladies chroniques, on peut utiliser le VTI ou le VAQ. Pour de plus amples renseignements sur l'utilisation du VVAI chez les adultes, voir la déclaration suivante du CCNI : Recommandations relatives à l'utilisation du vaccin antigrippal vivant atténué (FluMist[MD]) : Déclaration complémentaire sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012.

Adultes âgés de 60 à 64 ans

Les vaccins pouvant être administrés aux adultes âgés de 60 à 64 ans atteints ou non d'affections chroniques sont le VTI et le VAQ.

Adultes âgés de 65 ans et plus

Quatre types de vaccins sont disponibles pour les adultes âgés de 65 ans et plus : le VTI à dose normale, le VTI à forte dose, le VTI contenant l'adjuvant MF59 et le VAQ.

Choix de produit vaccinal pour les adultes âgés de 65 ans ou plus

Au moment de choisir un produit vaccinal, il est important de prendre en considération le fardeau relatif de la grippe causé par les différents sous-types de virus grippal (grippe A(H1N1), grippe A(H3N2) et grippe de type B) dans ce groupe d'âge, ainsi que le profil d'efficacité potentielle, d'immunogénicité et d'innocuité des vaccins offerts.

Une étude portant sur l'estimation du nombre de décès associés à la grippe aux États-Unis a établi que le taux annuel moyen de décès associés à la grippe chez les adultes âgés de 65 ans et plus était de 17,0 décès pour 100 000 (variation entre 2,4 et 36,7)[246]. L'étude indiquait également que les décès de personnes âgées de 65 ans et plus représentaient 87,9 % du nombre moyen annuel global estimé de décès associés à la grippe ayant pour cause une pneumonie ou une grippe sous-jacentes. Lorsque les décès associés à la grippe ont été estimés en tenant compte des causes respiratoires et circulatoires sous-jacentes, ces estimations ont augmenté pour atteindre 66,1 décès pour 100 000 (variation de 8,0 à 121,1) et 89,4 %, respectivement. Cette étude a décrit une variation importante du nombre estimé de décès d'une saison à l'autre, qui était étroitement associée aux types et sous-types particuliers de virus de la grippe en circulation. Les estimations présentées dans l'étude sur le

nombre annuel de décès associés à la grippe ayant pour cause une pneumonie ou une grippe sous-jacentes (de 1976 à 2007) révèlent un écart important entre la grippe de type A et la grippe de type B, avec une médiane calculée à plus de 6 000 décès associés à la grippe A et à environ la moitié de ce nombre pour la grippe B (environ 3 360) chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Au cours des 22 saisons pendant lesquelles la grippe A(H3N2) était la souche prédominante, les taux moyens de mortalité associés à la grippe étaient 2,7 fois plus élevés que durant les neuf saisons où cette souche n'était pas prédominante (tous groupes d'âge confondus); de plus, en moyenne, pendant ces 22 saisons, le nombre annuel de décès associés à la grippe était environ 37 % plus élevé, quelle que soit la cause médicale sous-jacente. Un risque plus élevé d'hospitalisation et de décès a également été signalé par Cromer *et al.* dans leur évaluation du fardeau de la grippe en Angleterre en fonction de l'âge et du groupe à risque clinique[247].

Les données de surveillance au Canada montrent que les taux d'hospitalisation chez les sujets âgés de 65 ans et plus ont été plus élevés durant la saison 2014-2015, une saison pendant laquelle la souche A(H3N2) était prédominante, et où le vaccin ne concordait pas avec cette souche en circulation, comparativement aux cinq saisons grippales précédentes ainsi qu'à la saison 2012-2013 où la souche A(H3N2) était également prédominante. Tout comme les taux d'hospitalisation, les taux de mortalité parmi les personnes âgées ont été les plus élevés pendant la saison 2014-2015, par rapport aux cinq saisons antérieures et à la saison précédente de A(H3N2) en 2012-2013. Les taux de mortalité dans les autres groupes d'âge étaient semblables ou inférieurs à ceux des cinq saisons grippales précédentes. Les détections en laboratoire sur la même période ont révélé que les saisons grippales où le sous-type de virus grippal A(H3N2) était prédominant touchaient de façon disproportionnée les adultes âgés de 65 ans et plus, tandis que, pendant les saisons avec une plus forte proportion de détections du sous-type A(H1N1), la prévalence était plus élevée dans les groupes d'âge plus jeunes.

L'efficacité potentielle, l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin sont abordées à la section IV.

Les estimations disponibles de l'efficacité potentielle relative obtenues des ECR contre la grippe symptomatique confirmée en laboratoire étaient de 12,5 à 24 % en faveur du VTI à forte dose par rapport au VTI à dose normale chez les adultes âgés de 65 ans et plus. Bien que quelques études d'observation laissent entendre que le risque d'hospitalisation en raison de la grippe et des complications de la grippe pour les personnes âgées est moindre chez les sujets ayant reçu Fluad[MD] que chez ceux qui n'ont pas été vaccinés ou ceux qui ont reçu un vaccin sous-unitaire trivalent inactivé sans adjuvant, ces études comportent des limites méthodologiques importantes qui en compliquent l'interprétation[150-155]. Comme il est indiqué à la section IV (immunogénicité de Fluad[MD]), des essais cliniques ont démontré que le VTI avec adjuvant provoque une immunogénicité supérieure et une réactivité croisée plus étendue par rapport au VTI à dose normale sans adjuvant. Toutefois, on ne sait pas encore comment l'immunogénicité et l'efficacité (potentielle et réelle) du vaccin se comparent entre le VTI avec adjuvant et le VTI à forte dose, étant donné qu'aucune étude n'a comparé directement les vaccins antigrippaux à forte dose et contenant un adjuvant chez les populations de personnes âgées. En outre, il n'existe actuellement aucune donnée sur l'efficacité (réelle ou potentielle) comparative du VAQ et du VTI à forte dose ou du VTI avec adjuvant.

D'après les revues mises à jour de la littérature sur l'efficacité potentielle et réelle des vaccins antigrippaux inactivés à forte dose et contenant un adjuvant chez les personnes âgées de 65 ans et plus, le CCNI a conclu qu'il n'y a aucune modification importante des conclusions à tirer des ouvrages scientifiques. Cependant, le CCNI a mis à jour ses recommandations sur le

choix du vaccin pour ce groupe d'âge en formulant des recommandations à l'échelle des programmes (c.-à-d. les provinces et les territoires qui prennent des décisions concernant les programmes d'immunisation financés par l'État) et à l'échelle individuelle (c.-à-d. les personnes qui souhaitent prévenir une maladie évitable par la vaccination ou les cliniciens qui souhaitent informer leurs patients).

À l'échelle des programmes, le CCNI recommande l'utilisation de l'un ou l'autre des quatre vaccins antigrippaux suivants chez les adultes âgés de 65 ans et plus : VTI à dose normale, VTI à forte dose, VTI contenant l'adjuvant MF59 et VAQ. Le VTI à forte dose devrait fournir une protection supérieure à celle du VTI à dose normale; cependant, les évaluations de la rentabilité ne s'inscrivant pas dans la portée de l'examen des données probantes et en l'absence de données comparant l'efficacité potentielle et réelle relatives du VTI à forte dose à celle du VTI contenant l'adjuvant MF59 et du VAQ, les données probantes sont insuffisantes pour formuler une recommandation comparative sur l'utilisation de ces vaccins à l'échelle des programmes (catégorie I).

À l'échelle individuelle, le CCNI recommande l'utilisation du VTI à forte dose plutôt que le VTI à dose normale chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Le CCNI conclut que, compte tenu du fardeau de la maladie associée à la grippe A(H3N2) et des données probantes suffisantes à l'appui d'une efficacité potentielle supérieure du VTI à forte dose par rapport au VTI à dose normale dans ce groupe d'âge, les personnes âgées de 65 ans et plus devraient recevoir le VTI à forte dose plutôt que le VTI à dose normale (catégorie A). Les données probantes sont insuffisantes pour formuler une recommandation comparative sur l'utilisation du TVI contenant l'adjuvant MF59 et du VAQ plutôt que du TVI à dose normale (catégorie I).

Les femmes enceintes

Le VTI et le VAQ peuvent être utilisés chez les femmes enceintes. Étant donné le peu de données disponibles sur l'innocuité à l'heure actuelle, le VVAI, qui est un vaccin à virus vivant atténué, ne doit pas être administré aux femmes enceintes, mais on peut l'administrer aux femmes qui allaitent.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Abréviation	Terme
µg	Microgramme
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices (États-Unis)
AMMI	Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
ATAGI	Australian Technical Advisory Group on Immunization
CBER	Centre for Biologics Evaluation and Research (États-Unis)
CCNI	Comité consultatif national de l'immunisation
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (États-Unis)
CHMP	Comité des médicaments à usage humain
CIM	Classification internationale des maladies
CIMRI	Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses
Dod	Ministère de la Défense (États-Unis)
ECR	Essais contrôlés randomisés
EMA	Agence européenne des médicaments
É.-U.	États-Unis
ESSI	Effet secondaire suivant l'immunisation
ER	Efficacité réelle du vaccin
GTI	Groupe de travail sur l'influenza
HA	Hémagglutinine
HIVE	Household Influenza Vaccine Effectiveness
HRS	Hémolyse radiale simple
IC	Intervalle de confiance
ICICLE	Influenza Clinical Investigation for Children
ID	Intradermique
IgE	Immunoglobuline E
IgG	Immunoglobuline G
IHA	Épreuve d'inhibition de l'hémagglutination
IM	Intramusculaire
IMC	Indice de masse corporelle
IMPACT	Programme canadien de surveillance active de l'immunisation
IRSC	Instituts de recherche en santé du Canada
JCVI	Joint Committee on Vaccination and Immunisation du Royaume-Uni
LNM	Laboratoire national de microbiologie
MG	Moyenne géométrique
mL	millilitre
MN	Microneutralisation
MRAIM	Maladie respiratoire aiguë nécessitant une intervention médicale
NA	Neuraminidase
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PCIRN	Réseau de recherche sur l'influenza de l'Agence de la santé publique du Canada et des Instituts de recherche en santé du Canada
pH1N1	Virus pandémique de grippe H1N1 de 2009
RTI	Ratio des taux d'incidence
RCa	Rapport de cotes ajusté
RORV	Rougeole, oreillons, rubéole et varicelle
R.-U.	Royaume-Uni
RMTC	Relevé des maladies transmissibles au Canada

RTMG	Rapport des titres moyens géométriques
SCSESSI	Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation
SG	Syndrome grippal
SGB	Syndrome de Guillain-Barré
SOR	Syndrome oculo-respiratoire
SOS	Surveillance des cas graves
SPSN	Sentinel Practitioner Surveillance Network
TMG	Titre moyen géométrique
TS	Travailleur de la santé
UFF	Unité de foyers fluorescents
USI	Unité de soins intensifs
VAERS	Vaccine Adverse Event Reporting System (États-Unis)
VAI	Vaccin antigrippal inactivé
VAIa	Vaccin antigrippal inactivé avec adjuvant
VAQ	Vaccin antigrippal quadrivalent inactivé
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VTI	Vaccin antigrippal trivalent inactivé
VTIa	Vaccin antigrippal trivalent inactivé avec adjuvant
VTI-ID	Vaccin trivalent antigrippal inactivé administré par voie intradermique
VVAI	Vaccin antigrippal vivant atténué

REMERCIEMENTS

La présente déclaration a été préparée par le Dr R. Stirling (CIMRI, ASPC), le Dr L. Zhao (CIMRI, ASPC) et la Dre W. Vaudry (CCNI), et elle a été approuvée par le CCNI.

Membres du Groupe de travail sur l'influenza : Dre W. Vaudry (présidente), Mme L. Cochrane, Dre N. Dayneka, Dre L. Grohskopf, Mme E. Henry, Dre D. Kumar, Dre J. Langley, Dr M. Lavoie, Dre J. McElhaney, Dre A. McGeer, Dre D. Moore, Dr D. Vinh, Dre B. Warshawsky, Dre J. Xiong.

Membres du CCNI : Dr I. Gemmill (président), Dre C. Quach-Thanh (vice-présidente), Dre N. Dayneka, Dre S. Deeks, Dre B. Henry, Mme S. Marchant-Short, Dre M. Salvadori, Dre N. Sicard, Dre W. Vaudry, Dr D. Vinh, Dr R. Warrington.

Anciens membres du CCNI : Dre D. Kumar.

Représentants de liaison : Dre J. Blake (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), Dr J. Brophy (Association canadienne de recherche et d'évaluation en matière de vaccination), Dre A. Cohn (CDC), Mme T. Cole (Comité canadien sur l'immunisation), Dre J. Emili (Collège des médecins de famille du Canada), Dr M. Lavoie (Conseil des médecins hygiénistes en chef), Dre C. Mah (Association canadienne de santé publique), Dre D. Moore (Société canadienne de pédiatrie), Dre A. Pham-Huy (AMMI).

Anciens agents de liaison : Dre A. Mawle (CDC), Dr S. Rechner (Collège des médecins de famille du Canada), Mme E. Sartison (Comité canadien sur l'immunisation).

Représentants d'office : Dre (Capc) K. Barnes (Défense nationale et Forces armées canadiennes), Mme G. Charos (CIMRI, ASPC), Dre G. Coleman (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, Santé Canada), Dr J. Gallivan (Direction des produits de santé commercialisés, Santé Canada), Mme J. Pennock (CIMRI, ASPC), Dr T. Wong (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits, Santé Canada).

Anciens représentants d'office : Dr (Capc) P. Eagan (Défense nationale et Forces armées canadiennes), Dre A. Klein (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, Santé Canada), Dre B. Law, (CIMRI, ASPC), Dr B. Raymond (ASPC/Comité canadien sur l'immunisation), Dre E. Taylor (Direction des produits de santé commercialisés, Santé Canada).

ANNEXE A : CARACTÉRISTIQUES DES VACCINS ANTIGRIPPAUX OFFERTS AU CANADA, 2018-2019

Fabricant et nom du produit	**BGP Pharma ULC (Mylan)** **Influvac**[MD]	**GlaxoSmithKline** **Fluviral**[MD]	**Seqirus** **Agriflu**[MD]	**Seqirus** **Fluad Pédiatrique**[MC] *et* **Fluad**[MD]	**Sanofi Pasteur** **Fluzone**[MD] **à forte dose**	**AstraZeneca** **FluMist**[MD] **Quadrivalent**	**GlaxoSmithKline** **Flulaval**[MD] **Tetra**	**Sanofi Pasteur** **Fluzone**[MD] **Quadrivalent**
Préparation des vaccins	VTI	VTI	VTI	VTI	VTI	VVAI	VAQ	VAQ
Type de vaccin	Inactivé (Antigène de surface sous-unitaire)	Inactivé (Virus à virion fragmenté)	Inactivé (Sous-unitaire)	Inactivé (Sous-unitaire)	Inactivé (Virus à virion fragmenté)	Vivant atténué	Inactivé (Virus à virion fragmenté)	Inactivé (Virus à virion fragmenté)
Voie d'administration	IM	IM	IM	IM	IM	Vaporisation intranasale	IM	IM
Groupe d'âge pour lequel le vaccin est approuvé	3 ans et plus	6 mois et plus	6 mois et plus	Enfants : 6 à 23 mois Adultes : 65 ans et plus	65 ans et plus	2 à 59 ans	6 mois et plus	6 mois et plus
Quantité d'antigènes (de chacune des souches)	15 µg de HA par dose de 0,5 mL	15 µg de HA par dose de 0,5 mL	15 µg de HA par dose de 0,5 mL	Enfants : 7 µg de HA par dose de 0,25 mL Adultes : 15 µg de HA par dose de 0,5 mL	60 µg de HA par dose de 0,5 mL	$10^{6.5-7.5}$ UFF de virus vivants atténués et réassortis par dose de 0,2 mL (Administrée sous forme de dose de 0,1 mL dans chaque narine)	15 µg de HA par dose de 0,5 mL	15 µg de HA par dose de 0,5 mL
Adjuvant	Non	Non	Non	MF59 (Émulsion de type huile dans eau)	Non	Non	Non	Non

Fabricant et nom du produit	**BGP Pharma ULC (Mylan)** **Influvac**[MD]	**GlaxoSmithKline** **Fluviral**[MD]	**Seqirus** **Agriflu**[MD]	**Seqirus** **Fluad Pédiatrique**[MC] *et* **Fluad**[MD]	**Sanofi Pasteur** **Fluzone**[MD] **à forte dose**	**AstraZeneca** **FluMist**[MD] **Quadrivalent**	**GlaxoSmithKline** **Flulaval**[MD] **Tetra**	**Sanofi Pasteur** **Fluzone**[MD] **Quadrivalent**
Présentations offertes	Seringues préremplies à dose unique avec embout Luer	Flacon multidose de 5 mL	Fioles multidoses de 5 mL, seringues préremplies à dose unique sans aiguille	Seringues préremplies à dose unique sans aiguille	Seringues préremplies à dose unique	Vaporisateur de verre prérempli à usage unique	Fioles multidoses de 5 mL	Fioles multidoses de 5 mL, fioles à dose unique, seringues préremplies à dose unique sans aiguilles attachées
Durée de conservation des flacons multidoses après perforation	Sans objet	28 jours	28 jours	Sans objet	Sans objet	Sans objet	28 jours	Jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette de la fiole
Thimérosal	Non	Oui	Oui (Flacons multidoses seulement)	Non	Non	Non	Oui	Oui (Flacons multidoses seulement)
Antibiotiques (traces)	Gentamicine	Aucun	Kanamycine Néomycine	Kanamycine Néomycine	Aucun	Gentamicine	Aucun	Aucun
Autres ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique*	Protéines d'œuf Protéines de poulet Formaldéhyde Bromure de cétyltriméthyl-ammonium Polysorbate 80	Protéines d'œuf Hydrogéno-succinate du α-tocophérol Polysorbate 80 Formaldéhyde Éthanol Désoxycholate de sodium Sucrose	Protéines d'œuf Formaldéhyde Polysorbate 80 Bromure de cétyltriméthyl-ammonium	Protéines d'œuf Formaldéhyde Polysorbate 80 Bromure de cétyltriméthyl-ammonium	Formaldéhyde Protéines d'œuf Triton X-100	Protéines d'œuf Hydrolysat de gélatine Sucrose Arginine Glutamate mon osodique	Protéines d'œuf Hydrogéno-succinate du α-tocophérol Polysorbate 80 Formaldéhyde Éthanol Désoxycholate de sodium Sucrose	Protéines d'œuf Formaldéhyde Triton X-100 Sucrose

* Voir la monographie pour des renseignements complets sur la composition de chaque vaccin dont l'utilisation est homologuée au Canada, ainsi qu'une brève description de son processus de fabrication.
** Voir la monographie de produit pour d'autres voies d'administration.

RÉFÉRENCES

(1) Organisation mondiale de la Santé. *Grippe (saisonnière) : Aide-mémoire N° 211*. 2014 [consulté le 12 mai 2016]. Accès : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/fr/.

(2) Statistique Canada. *Les dix principales causes de décès, 2011*. 2014 [consulté le 5 août 2015]. Accès : http://www.statcan.gc.ca/pub/82-625-x/2014001/article/11896-fra.htm.

(3) Schanzer, D.L., McGeer, A., Morris, K. Statistical estimates of respiratory admissions attributable to seasonal and pandemic influenza for Canada. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013; 7(5):799-808.

(4) Schanzer, D.L., Sevenhuysen, C., Winchester, B., *et al.* Estimating influenza deaths in Canada, 1992-2009. *PLoS One*. 2013; 8(11):e80481.

(5) Moriarty, L.F., Omer, S.B. Infants and the seasonal influenza vaccine. A global perspective on safety, effectiveness, and alternate forms of protection. *Hum Vaccin Immunother*. 2014; 10(9):2721-8.

(6) Langley, J.M., Vanderkooi, O.G., Garfield, H.A., *et al.* Immunogenicity and safety of 2 dose levels of a thimersol-free trivalent seasonal influenza vaccine in children aged 6-35 months. *J Ped Infect Dis*. 2012; 1(1):55-8.

(7) Skowronski, D.M., Hottes, T.S., Chong, M., *et al.* Randomized controlled trial of dose response to influenza vaccine in children aged 6 to 23 months. *Pediatrics 2011; 128(2):e276-89*.

(8) Breiman, R.F., Brooks, W.A., Goswami, D., *et al.* A multinational, randomized, placebo-controlled trial to assess the immunogenicity, safety, and tolerability of live attenuated influenza vaccine coadministered with oral poliovirus vaccine in healthy young children. *Vaccine*. 2009; 27(40):5472-9.

(9) Lum, L.C., Borja-Tabora, C.F., Breiman, R.F., *et al.* Influenza vaccine concurrently administered with a combination measles, mumps, and rubella vaccine to young children. *Vaccine*. 2010; 28(6):1566-74.

(10) Nolan, T., Bernstein, D.I., Block, S.L., *et al.* Safety and immunogenicity of concurrent administration of live attenuated influenza vaccine with measles-mumps-rubella and varicella vaccines to infants 12 to 15 months of age. *Pediatrics*. 2008; 121(3):508-16.

(11) Comité consultatif national de l'immunisation. Déclaration sur le thimérosal. *Relevé des maladies transmissibles au Canada*, vol. 29 (DCC-1), p. 1-12, 2003.

(12) Comité consultatif national de l'immunisation. Thimérosal : nouvelle déclaration. Une déclaration d'un comité consultatif (DCC). *Relevé des maladies transmissibles au Canada*, vol. 33 (DCC-6), p. 1-13, 2007.

(13) Gerber, J.S., Offit, P.A. Vaccines and autism: a tale of shifting hypotheses. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(4):456-61.

(14) Black, S., Nicolay, U., Del Giudice, G., *et al.* Influence of statins on influenza vaccine response in elderly individuals. *J Infect Dis*. 2016; 213(8):1224-8.

(15) Omer, S.B., Phadke, V.K., Bednarczyk, R.A., *et al.* Impact of statins on influenza vaccine effectiveness against medically attended acute respiratory illness. *J Infect Dis*. 2016; 213(8):1216-23.

(16) Louie, J.K., Acosta, M., Jamieson, D.J., *et al.* Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med.* 2010; 362(1):27-35.

(17) Siston, A.M., Rasmussen, S.A., Honein, M.A., *et al.* Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 2010; 303(15):1517-25.

(18) Mak, T.K., Mangtani, P., Leese, J., *et al.* Influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected national policies. *Lancet Infect Dis.* 2008; 8(1):44-52.

(19) McNeil, S., Halperin, B., MacDonald, N. Influenza in pregnancy: the case for prevention. *Adv Exp Med Biol.* 2009; 634:161-83.

(20) Rasmussen, S.A., Jamieson, D.J., Bresee, J.S. Pandemic influenza and pregnant women. *Emerg Infect Dis.* 2008; 14(1):95-100.

(21) Centers for Disease Control and Prevention. Maternal and infant outcomes among severely ill pregnant and postpartum women with 2009 pandemic influenza A (H1N1) – États-Unis, avril 2009-août 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011; 60(35):1193-6.

(22) Pierce, M., Kurinczuk, J., Spark, P., *et al.* Perinatal outcomes after maternal 2009/H1N1 infection: national cohort study. *BMJ* 2011; 342:d3214.

(23) Goldenberg, R., Culhane, J., Iams, J., *et al.* Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371(9606):75-84.

(24) McNeil, S.A., Dodds, L.A., Fell, D.B., *et al.* Effect of respiratory hospitalization during pregnancy on infant outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 204(6 Suppl 1):S54-7.

(25) Zaman, K., Roy, E., Arifeen, S.E., *et al.* Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med.* 2008; 359(15):1555-64.

(26) Poehling, K., Szilagyi, P., Staat, M., *et al.* Impact of maternal immunization on influenza hospitalizations in infants. *Obstet Gynecol.* 2011; 204(6 Suppl 1):S141-8.

(27) Eick, A.A., Uyeki, T.M., Klimov, A., *et al.* Maternal influenza vaccination and effect on influenza virus infection in young infants. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011; 165(2):104-11.

(28) France, E.K., McClure, D., Hambidge, S., *et al.* Impact of maternal influenza vaccination during pregnancy on the incidence of acute respiratory illness visits among infants. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006; 160(12):1277-83.

(29) Steinhoff, M., Omer, S., Roy, E, *et al.* Neonatal outcomes after influenza immunization during pregnancy: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2012; 184(6):645-53.

(30) Fell, D.B., Sprague, A.E., Liu, N., *et al.* H1N1 influenza vaccination during pregnancy and fetal and neonatal outcomes. *Am J Public Health* 2012; 102(6):e33-40.

(31) Omer, S., Goodman, D., Steinhoff, M., *et al.* Maternal influenza immunization and reduced likelihood of prematurity and small for gestational age births: a retrospective cohort study. *PLoS Med.* 2011; 8(5):e1000441.

(32) Dodds, L., MacDonald, N., Scott, J., *et al.* The association between influenza vaccine in pregnancy and adverse neonatal outcomes. *J Obstetr Gynecol Can.* 2012; 34(8):714-20.

(33) Tamma, P.D., Ault, K.A., del Rio, C., *et al.* Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 201(6):547-52.

(34) MacDonald, N.E., Riley, L.E., Steinhoff, M.C. Influenza immunization in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2009; 114(2 Pt 1):365-8.

(35) Moro, P.L., Broder, K., Zheteyeva, Y., *et al.* Adverse events in pregnant women following administration of trivalent inactivated influenza vaccine and live attenuated influenza vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990-2009. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 204(2):146e1-7.

(36) Agence de la santé publique du Canada. *Rapport de surveillance du vaccin – Les effets secondaires suivant l'immunisation.* Ottawa : Agence de la santé publique du Canada. 2010.

(37) Agence européenne des médicaments. *Fifteenth pandemic pharmacovigilance update.* Londres : European Medicines Agency. 2010. Consulté le 26 sept. 2017. Accès : http://www.ema.europa.eu/pdfs/influenza/21323810en.pdf.

(38) Centers for Disease Control and Prevention. *People at high risk of development flu-related complications.* 2015 [consulté le 1er mars 2015]. Accès : http://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm.

(39) Public Health England. Chapter 19: Influenza. In: *The Green Book.* Londres: Public Health England. 2014.

(40) Australian Technical Advisory Group on Immunisation. Part 4: Vaccine-preventable diseases: 4.7 Influenza. In: *The Australian Immunisation Handbook.* 10e éd. Canberra: Department of Health (gouvernement de l'Australie). 2015. Consulté le 26 sept. 2017. Accès : http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home~handbook10part4~handbook10-4-7.

(41) Burton, C., Vaudry, W., Moore, D., *et al.* Burden of seasonal influenza in children with neurodevelopmental conditions. *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33(7):710-4.

(42) Simonsen, L., Fukuda, K., Schonberger, L.B., *et al.* The impact of influenza epidemics on hospitalizations. *J Infect Dis.* 2000; 181(3):831-7.

(43) Schanzer, D.L., Tam, T.W., Langley, J.M., *et al.* Influenza-attributable deaths, Canada 1990-1999. *Epidemiol Infect.* 2007; 135(7):1109-16.

(44) Centers for Disease Control and Prevention. Deaths related to 2009 pandemic influenza A (H1N1) among American Indian/Alaska Natives – 12 states, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009; 58(48):1341-4.

(45) National Center for Education Statistics. Individuals, families and children in poverty. In: *Status and trends in the education of American Indians and Alaska Natives.* Washington, D.C.: US Department of Education. 2008. Consulté le 26 sept. 2017. Accès : http://nces.ed.gov/pubs2008/nativetrends/ind_1_6.asp.

(46) Affaires autochtones et du Nord Canada. *Points saillants du rapport de la Commission royale sur les peuples autochtones – À l'aube d'un rapprochement.* 2010 [consulté le 12 mai 2016]. Accès : http://www.aadnc-aandc.gc.ca/fra/1100100014597/1100100014637.

(47) Clark, M., Riben, P., Nowgesic, E. The association of housing density, isolation and tuberculosis in Canadian First Nations communities. *Int J Epidemiol.* 2002; 31(5):940-5.

(48) Saxen, H., Virtanen, M. Randomized, placebo-controlled double blind study on the efficacy of influenza immunization on absenteeism of health care workers. *Pediatr Infect Dis J.* 1999; 18(9):779-83.

(49) Wilde, J.A., McMillan, J.A., Serwint, J., *et al.* Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. *JAMA* 1999; 281(10):908-13.

(50) Carman, W.F., Elder, A.G., Wallace, L.A., *et al.* Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355(9198):93-7.

(51) Hayward, A.C., Harling, R., Wetten, S., *et al.* Effectiveness of an influenza vaccine programme for care home staff to prevent death, morbidity, and health service use among residents: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 333(7581):1241.

(52) Potter J., Stott D.J., Roberts M.A., *et al.* Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. *J Infect Dis.* 1997;175(1):1-6.

(53) Lemaitre M., Meret T., Rothan-Tondeur M., *et al.* Effect of influenza vaccination of nursing home staff on mortality of residents: a cluster-randomized trial. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(9):1580-6.

(54) Shugarman, L.R., Hales, C., Setodji, C.M., *et al.* The influence of staff and resident immunization rates on influenza-like illness outbreaks in nursing homes. *J Am Med Dir Assoc.* 2006; 7(9):562-7.

(55) Ambrose, C.S., Levin, M.J., Belshe, R.B. The relative efficacy of trivalent live attenuated and inactivated influenza vaccines in children and adults. *Influenza Other Respir Viruses.* 2011; 5(2):67-75.

(56) Agrément Canada. *Prévention et contrôle des infections [normes].* 9e éd. Ottawa : Agrément Canada; 2013.

(57) Grotto, I., Mandel, Y., Green, M.S., *et al.* Influenza vaccine efficacy in young, healthy adults. *Clin Infect Dis.* 1998; 26(4):913-7.

(58) Leighton, L., Williams, M., Aubery, D., *et al.* Sickness absence following a campaign of vaccination against influenza in the workplace. *Occup Med (Lond).* 1996; 46(2):146-50.

(59) Nichol, K.L., Lind, A., Margolis, K.L., *et al.* The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. *N Engl J Med.* 1995; 333(14):889-93.

(60) Bridges, C.B., Lim, W., Hu-Primmer, J., *et al.* Risk of influenza A (H5N1) infection among poultry workers, Hong Kong, 1997-1998. *J Infect Dis.* 2002; 185(8):1005-10.

(61) Puzelli, S., Di Trani, L., Fabiani, C., *et al.* Serological analysis of serum samples from humans exposed to avian H7 influenza viruses in Italy between 1999 and 2003. *J Infect Dis.* 2005; 192(8):1318-22.

(62) Tweed, S.A., Skowronski, D.M., David, S.T., *et al.* Human illness from avian influenza H7N3, British Columbia. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10(12):2196-9.

(63) Skowronski, D.M., Li, Y., Tweed, S.A., *et al.* Protective measures and human antibody response during an avian influenza H7N3 outbreak in poultry in British Columbia, Canada. *CMAJ* 2007; 176(1):47-53.

(64) Ministère de la Santé du Royaume-Uni. *Flu vaccination for poultry workers.* Londres : Department of Health. 2007.

(65) Gray, G.C., Trampel, D.W., Roth, J.A. Pandemic influenza planning: shouldn't swine and poultry workers be included? *Vaccine* 2007; 25(22):4376-81.

(66) Heckler, R., Baillot, A., Engelmann, H., *et al.* Cross-protection against homologous drift variants of influenza A and B after vaccination with split vaccine. *Intervirology* 2007; 50(1):58-62.

(67) Walter, E.B., Neuzil, K.M., Zhu, Y., *et al.* Influenza vaccine immunogenicity in 6- to 23-month-old children: are identical antigens necessary for priming? *Pediatrics* 2006; 118(3):e570-8.

(68) Englund, J.A., Walter, E.B., Fairchok, M.P., *et al.* A comparison of 2 influenza vaccine schedules in 6- to 23-month-old children. *Pediatrics* 2005; 115(4):1039-47.

(69) Englund, J.A., Walter, E.B., Gbadebo, A., *et al.* Immunization with trivalent inactivated influenza vaccine in partially immunized toddlers. *Pediatrics* 2006; 118(3):e579-85.

(70) Levandowski, R.A., Gross, P.A., Weksler, M. *et al.* Cross-reactive antibodies induced by a monovalent influenza B virus vaccine. *J Clin Microbiol.* 1991; 29(7):1530-2.

(71) Levandowski, R.A., Regnery, H.L., Staton, E., *et al.* Antibody responses to influenza B viruses in immunologically unprimed children. *Pediatrics* 1991; 88(5):1031-6.

(72) Langley, J.M., Faughnan, M.E. Prevention of influenza in the general population. *CMAJ* 2004; 171(10):1213-22.

(73) Cowling, B.J., Fang, V.J., Nishiura, H., *et al.* Increased risk of noninfluenza respiratory virus infections associated with receipt of inactivated influenza vaccine. *Clin Infect Dis.* 2012; 54(12):1778-83.

(74) Cowling, B.J., Ng, S., Ma, E.S., *et al.* Protective efficacy against pandemic influenza of seasonal influenza vaccination in children in Hong Kong: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2012; 55(5):695-702.

(75) Fujieda, M., Maeda, A., Kondo, K., *et al.* Inactivated influenza vaccine effectiveness in children under 6 years of age during the 2002-2003 season. *Vaccine.* 2006; 24(7):957-63.

(76) Katayose, M., Hosoya, M., Haneda, T., *et al.* The effectiveness of trivalent inactivated influenza vaccine in children over six consecutive influenza seasons. *Vaccine.* 2011; 29(9):1844-9.

(77) Kawai, N., Ikematsu, H., Iwaki, N., *et al.* A prospective, Internet-based study of the effectiveness and safety of influenza vaccination in the 2001-2002 influenza season. *Vaccine.* 2003; 21(31):4507-13.

(78) Kawai, S., Nanri, S., Ban, E., *et al.* Influenza vaccination of schoolchildren and influenza outbreaks in a school. *Clin Infect Dis.* 2011; 53(2):130-6.

(79) Kwong, J.C., Ge, H., Rosella, L.C., *et al.* School-based influenza vaccine delivery, vaccination rates, and healthcare use in the context of a universal influenza immunization program: an ecological study. *Vaccine.* 2010; 28(15):2722-9.

(80) Kwong, J.C., Maaten, S., Upshur, R.E., *et al.* The effect of universal influenza immunization on antibiotic prescriptions: an ecological study. *Clin Infect Dis. 2009; 49(5):750-6.*

(81) Loeb, M., Russell, M.L., Moss, L., *et al.* Effect of influenza vaccination of children on infection rates in Hutterite communities: a randomized trial. *JAMA.* 2010; 303(10):943-50.

(82) Maeda, T., Shintani, Y., Miyamoto, H., *et al.* Prophylactic effect of inactivated influenza vaccine on young children. *Pediatr Int.* 2002; 44(1):43-6.

(83) Neuzil, K.M., Dupont, W.D., Wright, P.F., *et al.* Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection, 1985 to 1990: the pediatric experience. *Pediatr Infect Dis J.* 2001; 20(8):733-40.

(84) Nicholls, S., Carroll, K., Crofts, J., *et al.* Outbreak of influenza A (H3N2) in a highly-vaccinated religious community: a retrospective cohort study. *Commun Dis Public Health.* 2004; 7(4):272-7.

(85) Ochiai, H., Fujieda, M., Ohfuji, S., *et al.* Inactivated influenza vaccine effectiveness against influenza-like illness among young children in Japan–with special reference to minimizing outcome misclassification. *Vaccine.* 2009; 27(50):7031-5.

(86) Pebody, R.G., Andrews, N., Fleming, D.M., *et al.* Age-specific vaccine effectiveness of seasonal 2010/2011 and pandemic influenza A(H1N1) 2009 vaccines in preventing influenza in the United Kingdom. *Epidemiol Infect.* 2012:1-11.

(87) Reichert, T.A., Sugaya, N., Fedson, D.S., *et al.* The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med.* 2001; 344(12):889-96.

(88) Treanor, J.J., Talbot, H.K., Ohmit, S.E., *et al.* Effectiveness of seasonal influenza vaccines in the United States during a season with circulation of all three vaccine strains. *Clin Infect Dis.* 2012; 55(7):951-9.

(89) Yamaguchi, S., Ohfuji, S., Hirota, Y. Influenza vaccine effectiveness in primary school children in Japan: a prospective cohort study using rapid diagnostic test results. *J Infect Chemother.* 2010; 16(6):407-13.

(90) Belongia, E.A., Kieke, B.A., Donahue, J.G., *et al.* Influenza vaccine effectiveness in Wisconsin during the 2007-08 season: comparison of interim and final results. *Vaccine.* 2011; 29(38):6558-63.

(91) Charu, V., Viboud, C., Simonsen, L., *et al.* Influenza-related mortality trends in Japanese and American seniors: evidence for the indirect mortality benefits of vaccinating schoolchildren. *PloS One.* 2011; 6(11):e26282.

(92) Jefferson, T., Di Pietrantonj, C., Al-Ansary, L.A., *et al.* Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(2):CD004876.

(93) Negri, E., Colombo, C., Giordano, L., *et al.* Influenza vaccine in healthy children: a meta-analysis. *Vaccine* 2005; 23(22):2851-61.

(94) Manzoli, L., Schioppa, F., Boccia, A., *et al.* The efficacy of influenza vaccine for healthy children: a meta-analysis evaluating potential sources of variation in efficacy estimates including study quality. *Pediatr Infect Dis J.* 2007; 26(2):97-106.

(95) Cowling, B.J., Ng, S., Ma, E.S.K., *et al.* Protective efficacy of seasonal influenza vaccination against seasonal and pandemic influenza virus infection during 2009 in Hong Kong. *Clin Infect Dis.* 2010; 51(12):1370-9.

(96) Jefferson, T.O., Rivetti, D., Di Pietrantonj, C., *et al.* Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(2):CD001269.

(97) Vesikari, T., Beran, J., Durviaux, S., *et al.* Use of real-time polymerase chain reaction (rtPCR) as a diagnostic tool for influenza infection in a vaccine efficacy trial. *J Clin Virol.* 2012; 53(1):22-8.

(98) Monto, A.S. Implications of antiviral resistance of influenza viruses. *Clin Infect Dis.* 2009; 48(4):397-9.

(99) Ohmit, S.E., Victor, J.C., Rotthoff, J.R., *et al.* Prevention of antigenically drifted influenza by inactivated and live attenuated vaccines. *N Engl J Med.* 2006; 355(24):2513-22.

(100) Herrera, G.A., Iwane, M.K., Cortese, M., *et al.* Influenza vaccine effectiveness among 50-64-year-old persons during a season of poor antigenic match between vaccine and circulating influenza virus strains: Colorado, United States, 2003-2004. *Vaccine* 2007; 25(1):154-60.

(101) Govaert, T.M., Thijs, C.T., Masurel, N., *et al.* The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994; 272(21):1661-5.

(102) Poole, P.J., Chacko, E., Wood-Baker, R.W., *et al.* Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(1):CD002733.

(103) Hak, E., Buskens, E., van Essen, G.A., *et al.* Clinical effectiveness of influenza vaccination in persons younger than 65 years with high-risk medical conditions: the PRISMA study. *Arch Intern Med.* 2005; 165(3):274-80.

(104) Nichol, K.L., Nordin, J., Mullooly, J., *et al.* Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med.* 2003; 348(14):1322-32.

(105) Looijmans-Van den Akker, I., Verheij, T.J., Buskens, E., *et al.* Clinical effectiveness of first and repeat influenza vaccination in adult and elderly diabetic patients. *Diabetes Care* 2006; 29(8):1771-6.

(106) Jackson, L.A., Jackson, M.L., Nelson, J.C., *et al.* Evidence of bias in estimates of influenza vaccine effectiveness in seniors. *Int J Epidemiol.* 2006; 35(2):337-44.

(107) Jackson, L.A., Nelson, J.C., Benson, P., *et al.* Functional status is a cofounder of the association of influenza vaccine and risk of all cause mortality in seniors. *Int J Epidemiol.* 2006; 35(2):345-52.

(108) Simonsen, L. Commentary: Observational studies and the art of accurately measuring influenza vaccine benefits. *Int J Epidemiol.* 2007; 36(3):631-2.

(109) Simonsen, L., Viboud, C., Taylor, R.J. Effectiveness of influenza vaccination. *N Engl J Med.* 2007; 357(26):2729-30.

(110) Orenstein, E.W., De Serres, G., Haber, M.J., *et al.* Methodologic issues regarding the use of three observational study designs to assess influenza vaccine effectiveness. *Int J Epidemiol.* 2007; 36(3):623-31.

(111) Osterholm, M.T., Kelley, N.S., Sommer, A., *et al.* Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12(1):36-44.

(112) McLean, H.Q., Thompson, M.G., Sundaram, M.E., *et al.* Influenza vaccine effectiveness in the United States during 2012-2013: variable protection by age and virus type. *J Infect Dis.* 2015; 211(10):1529-40.

(113) McLean, H.Q., Thompson, M.G., Sundaram, M.E., *et al.* Impact of repeated vaccination on vaccine effectiveness against influenza A(H3N2) and B during 8 seasons. *Clin Infect Dis.* 2014; 59(10):1375-85.

(114) Thomas, P.G., Keating, R., Hulse-Post, D.J., *et al.* Cell-mediated protection in influenza infection. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12(1):48-54.

(115) Kanra, G., Marchisio, P., Feiterna-Sperling, C., *et al.* Comparison of immunogenicity and tolerability of a virosome-adjuvanted and a split influenza vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23(4):300-6.

(116) Baxter, R., Jeanfreau, R., Block, S.L., *et al.* A Phase III evaluation of immunogenicity and safety of two trivalent inactivated seasonal influenza vaccines in US children. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29(10):924-30.

(117) Pavia-Ruz, N., Weber, M.A.R., Lau, Y.-L., *et al.* A randomized controlled study to evaluate the immunogenicity of a trivalent inactivated seasonal influenza vaccine at two dosages in children 6 to 35 months of age. *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 2013; 9(9):1978-88.

(118) Skowronski, D.M., Tweed, S.A., De Serres, G. Rapid decline of influenza vaccine-induced antibody in the elderly: is it real, or is it relevant? *J Infect Dis.* 2008; 197(4):490-502.

(119) Anema, A., Mills, E., Montaner, J., *et al.* Efficacy of influenza vaccination in HIV-positive patients: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med.* 2008; 9(1):57-61.

(120) Cooper, C., Hutton, B., Fergusson, D., *et al.* A review of influenza vaccine immunogenicity and efficacy in HIV-infected adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2008; 19(6):419-23.

(121) Scharpe, J., Evenepoel, P., Maes, B., *et al.* Influenza vaccination is efficacious and safe in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2008; 8(2):332-7.

(122) Manuel, O., Humar, A., Chen, M.H., *et al.* Immunogenicity and safety of an intradermal boosting strategy for vaccination against influenza in lung transplant recipients. *Am J Transplant.* 2007; 7(11):2567-72.

(123) Buxton, J.A., Skowronski, D.M., Ng, H., *et al.* Influenza revaccination of elderly travelers: antibody response to single influenza vaccination and revaccination at 12 weeks. *J Infect Dis.* 2001; 184(2):188-91.

(124) Ljungman, P., Nahi, H., Linde, A. Vaccination of patients with haematological malignancies with one or two doses of influenza vaccine: a randomised study. *Br J Haematol.* 2005; 130(1):96-8.

(125) McElhaney, J.E., Hooton, J.W., Hooton, N., *et al.* Comparison of single versus booster dose of influenza vaccination on humoral and cellular immune responses in older adults. *Vaccine* 2005; 23(25):3294-300.

(126) Gross, P.A., Weksler, M.E., Quinnan, G.V. Jr, *et al.* Immunization of elderly people with two doses of influenza vaccine. *J Clin Microbiol.* 1987; 25(9):1763-5.

(127) Edwards, K.M., Dupont, W.D., Westrich, M.K., *et al.* A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis.* 1994; 169(1):68-76.

(128) Gonzalez, M., Pirez, M.C., Ward, E., *et al.* Safety and immunogenicity of a paediatric presentation of an influenza vaccine. *Arch Dis Child.* 2000; 83(6):488-91.

(129) Piedra, P.A., Glezen, W.P., Mbawuike, I., *et al.* Studies on reactogenicity and immunogenicity of attenuated bivalent cold recombinant influenza type A (CRA) and inactivated trivalent influenza virus (TI) vaccines in infants and young children. *Vaccine.* 1993; 11(7):718-24.

(130) DiazGranados, C.A., Dunning, A.J., Jordanov, E., *et al.* High-dose trivalent influenza vaccine compared to standard dose vaccine in elderly adults: safety, immunogenicity and relative efficacy during the 2009-2010 season. *Vaccine.* 2013; 31(6):861-6.

(131) Diaz Granados, C.A., Dunning, A.J., Robertson, C.A., *et al.* Efficacy and immunogenicity of high-dose influenza vaccine in older adults by age, comorbidities, and frailty. *J Am Geriatr* Soc. 2014; 62:S37-8.

(132) DiazGranados, C.A., Dunning, A.J., Robertson, C.A., *et al.* Efficacy and immunogenicity of high-dose influenza vaccine in older adults by age, comorbidities, and frailty. *Vaccine.* 2015; 33(36):4565-71.

(133) DiazGranados, C.A., Dunning, A.J., Kimmel, M., *et al.* Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2014; 371(7):635-45.

(134) Izurieta, H.S., Thadani, N., Shay, D.K., *et al.* Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines in US residents aged 65 years and older from 2012 to 2013 using Medicare data: a retrospective cohort analysis. *Lancet Infect Dis.* 2015; 15(3):293-300.

(135) DiazGranados C.A., Dunning A.J., Robertson C.A., *et al.* Effect of previous-year vaccination on the efficacy, immunogenicity, and safety of high-dose inactivated influenza vaccine in older adults. *Clin Infect Dis.* 2016;62(9):1092-9.

(136) DiazGranados C.A., Robertson C.A., Talbot H.K., *et al.* Prevention of serious events in adults 65 years of age or older: a comparison between high-dose and standard-dose inactivated influenza vaccines. *Vaccine.* 2015;33(38):4988-93.

(137) Richardson D.M., Medvedeva E..L, Roberts C.B., *et al.* Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination in community-dwelling veterans. *Clin Infect Dis.* 2015;61(2):171-6.

(138) Gravenstein S., Taljaard M., Gozalo P., *et al.* Relative effect of high-dose influenza vaccination on hospitalizations of older adults in United States nursing homes: results from a cluster-randomized controlled trial. *Open Forum Infect Dis.* 2015;2(Suppl 1):S67.

(139) Shay D.K., Chillarige Y., Kelman J., *et al.* Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines among US Medicare beneficiaries in preventing postinfluenza deaths during 2012–2013 and 2013–2014. *J Infect Dis.* 2017;215(4):510-7.

(140) Gravenstein S., Davidson H.E., Taljaard M., *et al.* Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination on numbers of US nursing home residents admitted to hospital: a cluster-randomised trial. *Lancet Respir Med.* Sous presse.

(141) Falsey, A.R., Treanor, J.J., Tornieporth, N., *et al.* Randomized, double-blind controlled phase 3 trial comparing the immunogenicity of high-dose and standard-dose influenza vaccine in adults 65 years of age and older. *J Infect Dis.* 2009; 200(2):172-80.

(142) Couch, R.B., Winokur, P., Brady, R., *et al.* Safety and immunogenicity of a high dosage trivalent influenza vaccine among elderly subjects. *Vaccine.* 2007; 25(44):7656-63.

(143) Keitel, W.A., Atmar, R.L., Cate, T.R., *et al.* Safety of high doses of influenza vaccine and effect on antibody responses in elderly persons. *Arch Intern Med.* 2006; 166(10):1121-7.

(144) Sanofi Pasteur. *Study of Fluzone® influenza virus vaccine 2011-2012 formulation (intramuscular route) among adults.* 2013 [consulté le 2 août 2014]. Accès : https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01430819.

(145) Tsang, P., Gorse, G.J., Strout, C.B., *et al.* Immunogenicity and safety of Fluzone intradermal and high-dose influenza vaccines in older adults >65 years of age: A randomized, controlled, phase II trial. *Vaccine.* 2014; 32(21):2507-17.

(146) Nace, D.A., Lin, C.J., Ross, T.M., *et al.* Randomized, controlled trial of high-dose influenza vaccine among frail residents of long-term care facilities. *J Infect Dis.* 2015; 211(12):1915-24.

(147) Jain, V.K., Rivera, L., Zaman, K., *et al.* Vaccine for prevention of mild and moderate-to-severe influenza in children. *N Engl J Med.* 2013; 369(26):2481-91.

(148) Belshe, R.B. The need for quadrivalent vaccine against seasonal influenza. *Vaccine.* 2010; 28(Suppl 4):D45-53.

(149) Frey, S.E., Reyes, M.R., Reynales, H., *et al.* Comparison of the safety and immunogenicity of an MF59-adjuvanted with a non-adjuvanted seasonal influenza vaccine in elderly subjects. *Vaccine.* 2014; 32(39):5027-34.

(150) Comité consultatif national de l'immunisation. Recommandations relatives au vaccin antigrippal trivalent contenant l'adjuvant MF59 (Fluad^{MD} : Déclaration supplémentaire sur le vaccin contre la grippe saisonnière de 2011-2012. *Relevé des maladies transmissibles au Canada,* vol. 37 (DCC-6), p. 1-68, 2011.

(151) Puig-Barbera, J., Diez-Domingo, J., Perez Hoyos, S., *et al.* Effectiveness of the MF59-adjuvanted influenza vaccine in preventing emergency admissions for pneumonia in the elderly over 64 years of age. *Vaccine.* 2004; 23(3):283-9.

(152) Puig-Barbera, J., Diez-Domingo, J., Varea, A.B., *et al.* Effectiveness of MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in preventing hospitalisations for cardiovascular disease, cerebrovascular disease and pneumonia in the elderly. *Vaccine.* 2007; 25(42):7313-21.

(153) Iob, A., Brianti, G., Zamparo, E., *et al.* Evidence of increased clinical protection of an MF59-adjuvant influenza vaccine compared to a non-adjuvant vaccine among elderly residents of long-term care facilities in Italy. *Epidemiol Infect.* 2005; 133(4):687-93.

(154) Mannino, S., Villa, M., Apolone, G., *et al.* Effectiveness of adjuvanted influenza vaccination in elderly subjects in northern Italy. *Am J Epidemiol.* 2012; 176(6):527-33.

(155) Skowronski, D.M., De Serres, G., Janjua, N.Z., *et al.* Re: "Effectiveness of adjuvanted influenza vaccination in elderly subjects in northern Italy". *Am J Epidemiol.* 2013; 177(6):593-4.

(156) Van Buynder, P.G., Konrad, S., Van Buynder, J.L., *et al.* The comparative effectiveness of adjuvanted and unadjuvanted trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) in the elderly. *Vaccine.* 2013; 31(51):6122-8.

(157) Spadea A., Unim B., Colamesta V., *et al.* Is the adjuvanted influenza vaccine more effective than the trivalent inactivated vaccine in the elderly population? Results of a case–control study. *Vaccine.* 2014;32(41):5290-4.

(158) Puig-Barberà J., Natividad-Sancho A., Calabuig-Pérez J., *et al.* MF59-adjuvanted and virosomal influenza vaccines for preventing influenza hospitalization in older people: comparative effectiveness using the Valencia health care information system. *Vaccine.* 2013;31(37):3995-4002.

(159) McNeil S.A., Hatchette T., Andrew M.K., *et al.* Influenza vaccine effectiveness in the prevention of influenza-related hospitalization in Canadian adults over the 2011/12 through 2013/14 season: a pooled analysis from the Serious Outcomes Surveillance (SOS) Network of the Canadian Influenza Research Network (CIRN). *Open Forum Infect Dis.* 2016;1(Suppl 1):S1.

(160) Gasparini R., Amicizia D., Lai P.L., *et al.* Effectiveness of adjuvanted seasonal influenza vaccines (Inflexal V and Fluad) in preventing hospitalization for influenza and pneumonia in the elderly: a matched case-control study. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(1):144-52.

(161) Mosca, F., Tritto, E., Muzzi, A., *et al.* Molecular and cellular signatures of human vaccine adjuvants. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(30):10501-6.

(162) Calabro, S., Tortoli, M., Baudner, B., *et al.* Vaccine adjuvants alum and MF59 induce rapid recruitment of neutrophils and monocytes that participate in antigen transport to draining lymph nodes. *Vaccine* 2011; 29(9):1812-23.

(163) Seubert, A., Monaci, E., Pizza, M., *et al.* The adjuvants aluminum hydroxide and MF59 induce monocyte and granulocyte chemoattractants and enhance monocyte differentiation toward dendritic cells. *J Immunol.* 2008; 180(8):5402-12.

(164) O'Hagan, D.T., Rappuoli, R., De Gregorio, E., *et al.* MF59 adjuvant: the best insurance against influenza strain diversity. *Expert Rev Vaccines*. 2011; 10(4):447-62.

(165) Squarcione, S., Sgricia, S., Biasio, L.R., *et al.* Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a split and a subunit-adjuvanted influenza vaccine in elderly subjects. *Vaccine*. 2003; 21(11-12):1268-74.

(166) Van Damme, P., Arnou, R., Kafeja, F., *et al.* Evaluation of non-inferiority of intradermal versus adjuvanted seasonal influenza vaccine using two serological techniques: a randomised comparative study. *BMC Infect Dis*. 2010; 10:134.

(167) Scheifele, D.W., McNeil, S.A., Ward, B.J., *et al.* Safety, immunogenicity, and tolerability of three influenza vaccines in older adults: Results of a randomized, controlled comparison. *Hum Vaccin Immunother.* 2013; 9(11):2460-73.

(168) Vesikari, T., Knuf, M., Wutzler, P., *et al.* Oil-in-water emulsion adjuvant with influenza vaccine in young children. *N Engl J Med* 2011; 365:1406-16.

(169) Agence européenne des médicaments. *Withdrawal assessment report: FLUAD PAEDIATRIC influenza vaccine, surface antigen, inactivated, adjuvanted with MF59C.1.* Londres : European Medicines Agency. 2012. Accès : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/2012/04/WC500126030.pdf.

(170) Sancho, A., Melchiorri, D., Abadie, E., *et al.* More on influenza vaccine in young children. *N Engl J Med.* 2012; 366(26):2528.

(171) Ambrose, C.S., Belshe, R.B. Influenza vaccine in young children. *N Engl J Med.* 2012; 366(4):383.

(172) Vesikari, T., Groth, N., Karvonen, A., *et al.* MF59 (R)-adjuvanted influenza vaccine (FLUAD [R]) in children: Safety and immunogenicity following a second year seasonal vaccination. *Vaccine*. 2009; 27:6291-5.

(173) Vesikari, T., Pellegrini, M., Karvonen, A., *et al.* Enhanced immunogenicity of seasonal influenza vaccines in young children using MF59 adjuvant. *Pediatr Infect Dis J.* 2009; 28:563-71.

(174) Della Cioppa, G., Vesikari, T., Sokal, E., *et al.* Trivalent and quadrivalent MF59 (R)-adjuvanted influenza vaccine in young children: A dose- and schedule-finding study. *Vaccine.* 2011; 29:8696-704.

(175) Zedda, L., Forleo-Neto, E., Vertruyen, A., *et al.* Dissecting the immune response to MF59-adjuvanted and nonadjuvanted seasonal influenza vaccines in children less than three years of age. *Pediatr Infect Dis J.* 2015; 34(1):73-8.

(176) Nolan, T., Bravo, L., Ceballos, A., *et al.* Enhanced and persistent antibody response against homologous and heterologous strains elicited by a MF59-adjuvanted influenza vaccine in infants and young children. *Vaccine.* 2014; 32(46):6146-56.

(177) Black, S., Della Cioppa, G., Malfroot, A., *et al.* Safety of MF59-adjuvanted versus non-adjuvanted influenza vaccines in children and adolescents: an integrated analysis. *Vaccine.* 2010; 28:7331-6.

(178) Vaarala, O., Vuorela, A., Partinen, M., *et al.* Antigenic differences between AS03 adjuvanted influenza A (H1N1) pandemic vaccines: implications for pandemrix-associated narcolepsy risk. *PLoS One.* 2014; 9(12):e114361.

(179) Fleming, D.M., Crovari, P., Wahn, U., *et al.* Comparison of the efficacy and safety of live attenuated cold-adapted influenza vaccine, trivalent, with trivalent inactivated influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25(10):860-9.

(180) Ashkenazi, S., Vertruyen, A., Aristegui, J., *et al.* Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25(10):870-9.

(181) Belshe, R.B., Coelingh, K., Ambrose, C.S., *et al.* Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children against influenza B viruses by lineage and antigenic similarity. *Vaccine.* 2010; 28(9):2149-56.

(182) Chung, J.R., Flannery, B., Thompson, M.G., *et al.* Seasonal effectiveness of live attenuated and inactivated influenza vaccine. *Pediatrics.* 2016; 137(2):1-10.

(183) Flannery, B., Clippard, J. *End-of-season influenza vaccine effectiveness estimates for the 2014-15 season: US Influenza Vaccine Effectiveness (Flu VE) Network.* Présentation à l'Advisory Committee on Immunization Practices, Atlanta. 2015.

(184) Flannery, B., Chung, J. *Influenza vaccine effectiveness, including LAIV vs IIV in children and adolescents, US Flu VE Network*, 2015-16. Présentation à l'Advisory Committee on Immunization Practices, Atlanta. 2016.

(185) Flannery, B. *LAIV vs IIV effectiveness: Summary of evidence since 2009.* Présentation à l'Advisory Committee on Immunization Practices, Atlanta. 2016.

(186) Cost, A. *Influenza vaccine effectiveness: Air Force children, 2013-2014 influenza season.* Présentation à l'Advisory Committee on Immunization Practices, Atlanta. 2014.

(187) Caspard, H., Gaglani, M., Clipper, L., *et al.* Effectiveness of live attenuated influenza vaccine and inactivated influenza vaccine in children 2-17 years of age in 2013-2014 in the United States. *Vaccine.* 2016; 34(1):77-82.

(188) Ambrose, C. *2015-16 US influenza vaccine effectiveness: Influenza Clinical Investigation for Children (ICICLE) Study.* Présentation à l'Advisory Committee on Immunization Practices, Atlanta. 2016.

(189) Coelingh K., *Update on live attenuated influenza vaccine (LAIV).* Présentation au Groupe de travail sur l'influenza du CCNI, Ottawa. 2015.

(190) Eick-Cost, A.A., Tastad, K.J., Guerrero, A.C., *et al.* Effectiveness of seasonal influenza vaccines against influenza-associated illnesses among US military personnel in 2010-11: a case-control approach. *PLoS One.* 2012; 7(7):e41435.

(191) MacIntosh, V.H., Tastad, K.J., Eick-Cost, A.A. Mid-season influenza vaccine effectiveness 2011-2012: a Department of Defense Global, Laboratory-based, Influenza Surveillance System case-control study estimate. *Vaccine*. 2013; 31(13):1651-5.

(192) Eick-Cost, A.A., Hu, Z., Cooper, M.J., *et al.* Mid-season influenza vaccine effectiveness for the 2012-2013 influenza season. *MSMR*. 2013; 20(3):15-6.

(193) Cost, A.A., Hiser, M.J., Hu, Z., *et al.* Brief report: mid-season influenza vaccine effectiveness estimates for the 2013-2014 influenza season. *MSMR*. 2014; 21(6):15-7.

(194) Ohmit, S.E., Petrie, J.G., Malosh, R.E., *et al.* Influenza vaccine effectiveness in households with children during the 2012-2013 season: assessments of prior vaccination and serologic susceptibility. *J Infect Dis*. 2015; 211(10):1519-28.

(195) Ohmit, S.E., Petrie, J.G., Malosh, R.E., *et al.* Substantial influenza vaccine effectiveness in households with children during the 2013-2014 influenza season, when 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus predominated. *J Infect Dis*. 2016; 213(8):1229-36.

(196) Skowronski, D.M., Chambers, C., Sabaiduc, S., *et al.* Integrated sentinel surveillance linking genetic, antigenic, and epidemiologic monitoring of influenza vaccine-virus relatedness and effectiveness during the 2013-2014 influenza season. *J Infect Dis*. 2015; 212(5):726-39.

(197) Skowronski, D.M. *Live attenuated influenza vaccine (LAIV) vs. inactivated influenza vaccine (IIV): summary of effectiveness evidence since 2009*. Présentation au Groupe de travail sur l'influenza du CCNI, Ottawa. 2016.

(198) Kwong, J.C., Pereira, J.A., Quach, S., *et al.* Randomized evaluation of live attenuated vs. inactivated influenza vaccines in schools (RELATIVES) cluster randomized trial: pilot results from a household surveillance study to assess direct and indirect protection from influenza vaccination. *Vaccine*. 2015; 33(38):4910-5.

(199) Loeb, M., Russell, M.L., Manning, V., *et al.* Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in Hutterite children: a cluster randomized blinded trial. *Ann Intern Med*. Sous presse.

(200) Helmeke, C., Gräfe, L., Irmscher, H.M., *et al.* Effectiveness of the 2012/13 trivalent live and inactivated influenza vaccines in children and adolescents in Saxony-Anhalt, Germany: a test-negative case-control study. *PLoS One*. 2015; 10(4):e0122910.

(201) Public Health England. *Influenza vaccine effectiveness in adults and children in primary care in the UK: provisional end-of-season results 2015-16*. 2016. Londres : Public Health England. 2016. Accès : https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/530756/Influenza_vaccine_effectiveness_in_primary_care_in_children.pdf.

(202) Pebody, R.G., Green, H.K., Andrews, N., *et al.* Uptake and impact of a new live attenuated influenza vaccine programme in England: early results of a pilot in primary school-age children, 2013/14 influenza season. *Euro Surveill*. 2014; 19(22).

(203) Pebody, R., Warburton, F., Andrews, N., Ellis, J., *et al.* Effectiveness of seasonal influenza vaccine in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2014/15 end of season results. *Euro Surveill*. 2015; 20(36).

(204) Nohynek, H. *Seasonal childhood influenza vaccinations: experiences from Finland*. Présentation au Nordic Vaccine Meeting, Islande. 2016.

(205) Comité consultatif national de l'immunisation. *Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2015-2016*. Ottawa : Agence de la santé publique du Canada. 2015. Consulté le 26 sept. 2017. Accès : http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/flu-2015-grippe-fra.php.

(206) Comité consultatif national de l'immunisation. *L'avis du Comité consultatif national de l'immunisation concernant l'efficacité des vaccins antigrippaux vivants atténués chez les jeunes enfants*. Ottawa : Agence de la santé publique du Canada. 2015. Consulté le 26 sept. 2017. Accès : http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/opinion_laiv-avis_vvai-fra.php.

(207) Skowronski, D.M., Chambers, C., Sabaiduc, S., *et al.* A perfect storm: impact of genomic variation and serial vaccination on low influenza vaccine effectiveness during the 2014-2015 season. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(1):21-32.

(208) Flannery B., Chung J.R., Thaker SN, *et al.* Interim estimates of 2016-17 seasonal influenza vaccine effectiveness - United States, Février 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66(6):167-71.

(209) Skowronski D.M., Chambers C., Sabaiduc S., *et al.* Interim estimates of 2016/17 vaccine effectiveness against influenza A(H3N2), Canada, janvier 2017. *Euro Surveill*. 2017;22(6).

(210) Santé publique d'Angleterre. Influenza vaccine effectiveness (VE) in adults and children in primary care in the United Kingdom (UK): provisional end-of-season results 2016-17. 2017. Consulté le 26 sept. 2017. Accès : https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/641162/Influenza_vaccine_effectiveness_in_primary_care_1617_final.pdf.

(211) Bright H., Mallory R., *Update on Status of Investigation of Reduced LAIV Effectiveness*. Présentation à l'Advisory Committee on Immunization Practices, Atlanta. 2017.

(212) Comité consultatif national de l'immunisation. Recommandations relatives à l'utilisation du vaccin antigrippal vivant atténué (FluMist^{MD}) : Déclaration complémentaire sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012. *Relevé des maladies transmissibles au Canada*, vol. 37 (DCC-7), p. 1-77, 2011.

(213) Block, S.L., Falloon, J., Hirschfield, J.A., *et al.* Immunogenicity and safety of a quadrivalent live attenuated influenza vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31(7):745-51.

(214) Block, S.L., Yi, T., Sheldon, E., *et al.* A randomized, double-blind noninferiority study of quadrivalent live attenuated influenza vaccine in adults. *Vaccine*. 2011; 29(50):9391-7.

(215) *MedImmune*. A randomized, partially blind active controlled study to evaluate the immunogenicity of MEDI8662 in adults 18-49 years of age. 2011 [consulté le 15 juin 2015]. Accès : https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00952705?term=MEDI8662&rank=1.

(216) Agence de la santé publique du Canada. *Guide canadien d'immunisation : Partie 1 – Information clé sur l'immunisation (2013) : Calendrier d'administration des vaccins*. Ottawa : Agence de la santé publique du Canada. 2013. Accès : http://canadiensensante.gc.ca/publications/healthy-living-vie-saine/1-canadian-immunization-guide-canadien-immunisation/index-fra.php?page=10.

(217) Nascimento Silva, J.R., Camacho, L.A., Siqueira, M.M., *et al.* Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles, mumps and rubella. *Vaccine*. 2011; 29(37):6327-34.

(218) Stefano, I., Sato, H.K., Pannuti, C.S., *et al.* Recent immunization against measles does not interfere with the sero-response to yellow fever vaccine. *Vaccine*. 1999; 17(9-10):1042-6.

(219) Tauraso, N.M., Myers, M.G., Nau, E.V., *et al.* Effect of interval between inoculation of live smallpox and yellow-fever vaccines on antigenicity in man. *J Infect Dis.* 1972; 126(4):362-71.

(220) Verstraeten, T., Jumaan, A.O., Mullooly, J.P., *et al.* A retrospective cohort study of the association of varicella vaccine failure with asthma, steroid use, age at vaccination, and measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics.* 2003; 112(2):e98-103.

(221) Des Roches A, Paradis L, Gagnon R, *et al.* Egg-allergic patients can be safely vaccinated against influenza. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(5):1213-6.

(222) Greenhawt MJ, Spergel JM, Rank MA, *et al.* Safe administration of the seasonal trivalent influenza vaccine to children with severe egg allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;109(6):426-30.

(223) Turner, P.J., Southern, J., Andrews, N.J., *et al.* Safety of live attenuated influenza vaccine in atopic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136(2):376-81.

(224) Turner, P.J., Southern, J., Andrews, N.J., *et al.* Safety of live attenuated influenza vaccine in young people with egg allergy: multicentre prospective cohort study. *BMJ.* 2015; 351:h6291.

(225) Des Roches, A., Samaan, K., Graham, F., *et al.* Safe vaccination of patients with egg allergy by using live attenuated influenza vaccine. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015; 3(1):138-9.

(226) Agence de la santé publique du Canada. *Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation.* 2015 [consulté le 19 juillet 2016]. Accès : http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vs-sv/index-fra.php.

(227) Santé Canada. *Document d'orientation à l'intention de l'industrie – Déclaration des effets indésirables des produits de santé commercialisés.* Ottawa : Santé Canada. 2011. Consulté le 26 sept. 2017. Accès : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/pubs/medeff/guide/2011-guidance-directrice_reporting-notification-fra.pdf.

(228) Institute of Medicine of the National Academies. *Immunization safety review: influenza vaccines and neurological complications.* Washington, D.C.: National Academy of Sciences. 2008.

(229) Juurlink, D.N., Stukel, T.A., Kwong, J., *et al.* Guillain-Barre syndrome after influenza vaccination in adults: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2006; 166(20):2217-21.

(230) Centers for Disease Control and Prevention. Preliminary results: surveillance for Guillain-Barré syndrome after receipt of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine - United States, 2009-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010; 59(21):657-61.

(231) Kwong, J.C., Vasa, P.P., Campitelli, M.A., *et al.* Risk of Guillain-Barré syndrome after seasonal influenza vaccination and influenza health-care encounters: a self-controlled study. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13(9):769-76.

(232) Sivadon-Tardy, V., Orlikowski, D., Porcher, R., *et al.* Guillain-Barre syndrome and influenza virus infection. *Clin Infect Dis.* 2009; 48(1):48-56.

(233) Stowe, J., Andrews, N., Wise, L., *et al.* Investigation of the temporal association of Guillain-Barré syndrome with influenza vaccine and influenza like illness using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol.* 2009; 169(3):382-8.

(234) Tam, C.C., O'Brien, S.J., Petersen, I., *et al.* Guillain-Barré syndrome and preceding infection with campylobacter, influenza and Epstein-Barr virus in the general practice research database. *PLOS One* 2007; 2(4):e344.

(235) Andrews, N., Stowe, J., Al-Shahi Salman, R., *et al.* Guillain-Barré syndrome and H1N1 (2009) pandemic influenza vaccination using an AS03 adjuvanted vaccine in the United Kingdom: self-controlled case series. *Vaccine* 2011; 29(45):7878-82.

(236) Comité consultatif national de l'immunisation. *Examen de la littérature sur le vaccin contre la grippe saisonnière à forte dose chez les adultes de 65 ans et plus.* Ottawa : Agence de la santé publique du Canada. 2016. Consulté le 26 sept. 2017. Accès : https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/comite-consultatif-national-immunisation-ccni/examen-litterature-vaccin-contre-grippe-saisonniere-a-forte-dose-chez-adultes-65-ans.html.

(237) Comité consultatif national de l'immunisation. *Revue de la documentation portant sur l'utilisation du vaccin contre la grippe Fluad Pédiatrique*[MC] *chez les enfants âgés de 6 à 72 mois.* Ottawa : Agence de la santé publique du Canada. 2015. Consulté le 26 sept. 2017. Accès : https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/comite-consultatif-national-immunisation-ccni/revue-documentation-portant-utilisation-vaccin-contre-grippe-fluad-pediatriquemc-chez-enfants-ages-6-a-72-mois.html.

(238) Ritzwoller, D.P., Bridges, C.B., Shetterly, S., *et al.* Effectiveness of the 2003-2004 influenza vaccine among children 6 months to 8 years of age, with 1 vs 2 doses. *Pediatrics* 2005; 116(1):153-9.

(239) Neuzil, K.M., Jackson, L.A., Nelson, J., *et al.* Immunogenicity and reactogenicity of 1 versus 2 doses of trivalent inactivated influenza vaccine in vaccine-naive 5-8-year-old children. *J Infect Dis.* 2006; 194(8):1032-9.

(240) Shuler, C.M., Iwamoto, M., Bridges, C.B., *et al.* Vaccine effectiveness against medically attended, laboratory-confirmed influenza among children aged 6 to 59 months, 2003-2004. *Pediatrics* 2007; 119(3):e587-95.

(241) Allison, M.A., Daley, M.F., Crane, L.A., *et al.* Influenza vaccine effectiveness in healthy 6- to 21-month-old children during the 2003-2004 season. *J Pediatr.* 2006; 149(6):755-62.

(242) Skowronski, D.M., Hottes, T.S., De Serres, G., *et al.* Influenza B/Victoria antigen induces strong recall of B/Yamagata but lower B/Victoria response in children primed with two doses of B/Yamagata. *Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30(10):833-9.

(243) Statistique Canada. 2014. Tableau 051-0001, Estimations de la population, selon le groupe d'âge et le sexe au 1er juillet, Canada, provinces et territoires, annuel (personnes sauf indication contraire). *Base de données CANSIM.* Accès : http://www.statcan.gc.ca/tables-tableaux/sum-som/l02/cst01/demo10a-fra.htm [consulté le 15 juin 2015].

(244) Belshe, R.B., Edwards, K.M., Vesikari, T., *et al.* Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med.* 2007; 356(7):685-96.

(245) Boikos, C., De Serres, G., Lands, L.C., *et al.* Safety of live-attenuated influenza vaccination in cystic fibrosis. *Pediatrics.* 2014; 134(4):e983-91.

(246) Centers for Disease Control and Prevention. Estimates of deaths associated with seasonal influenza --- United States, 1976-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010; 59(33):1057-62.

(247) Cromer, D., van Hoek, A.J., Jit, M., *et al.* The burden of influenza in England by age and clinical risk group: a statistical analysis to inform vaccine policy. *J Infect.* 2014; 68(4):363-71.